Münchener Medizinische Wochenschrift
Schriftleitung: Hans Spatz und Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 20. MAI 1960 102. JAHRGANG · HEFT 21

FORSCHUNG UND KLINIK

Aus der Univ.-Kinderklinik Graz (Vorstand: Prof. Dr. med. *E. Lorenz*)

Beiträge zur Epidemiologie, Klinik und Prophylaxe des rheumatischen Fiebers im Kindesalter

von E. LORENZ und H. WENDLER

Zusammenfassung: Nach einleitenden Ausführungen über die ätiologischen und pathogenetischen Zusammenhänge zwischen rh. F. und Infektion mit hämolysierenden A-Streptokokken werden auf Grund des Krankengutes der Grazer Universitäts-Kinderklinik aus den Jahren 1947 bis 1959 (416 Fälle, davon 322 Ersterkrankungen und 94 Rezidive) Jahreshäufigkeit und jahreszeitliche Verteilung dieses Leidens, vor allem auch in seinen Beziehungen zu anderen Streptokokkenerkrankungen (Scharlach, hämorrhagische Glomerulonephritis), näher beleuchtet. Besprechung von Alters- und Geschlechtsverteilung, wobei eine deutliche Knabenwendigkeit des rh. F. festgestellt werden konnte. Ferner wird auf das klinische Bild des rh. F. näher eingegangen, unter besonderer Berücksichtigung der Frühprognose von Erstattacken und Rezidiven, die sich von gewissen näher ausgeführten Determinanten (Alter, Zahl der durchgemachten rheumatischen Attacken) als weitgehend abhängig erwies.

Bei den Schwierigkeiten, die heute noch einer völlig zufriedenstellenden Therapie des rh. F. entgegenstehen, kommt der Prophylaxe von Infektionen durch A-Streptokokken eine überragende Bedeutung zu. Es werden die zweckmäßigsten Methoden, besonders für die Rezidivprophylaxe, besprochen unter Zugrundelegung eigener Erfahrungen mit Depot-Penicillinen. Abschließend wird auf den problematischen Wert der Tonsillektomie zur allgemeinen Rezidivprophylaxe hingewiesen, der Eingriff aber aus anderen Indikationsstellungen heraus auch beim rheumatischen Kinde als durchaus vorteilhaft erachtet.

Summary: After an introductory discussion on the etiological and pathogenetic connection between rheumatic fever and infection due to haemolizing A-streptococci, frequency over one year and seasonal distribution of this malady, especially as regards its relationship to other streptococci-caused diseases (scarlet fever, haemorrhaging glomerulonephritis) are reviewed, based on case histories compiled in the Graz University Clinic for Pediatrics for the period between 1947 to 1959 (416 cases of which 322 were first occurrences and 94 recurrences). Discussion of ages and sex distribution, whereby a distinct leaning towards boys of the rheumatic fever could be established. Furthermore, the clinical picture of rh. f. is dealt with more fully, especially taking into consideration the early prognosis of first attacks and of recurrences, which proved to be, to a large extent, dependent on certain more fully discussed determinants (age, number of suffered rheumatic attacks). Considering the difficulties, which still hinder a completely satisfactory treatment of rheumatic fever, prophylaxis of infection caused by A-streptococci is of the greatest importance. The most effective methods, especially for recurrence prophylaxis, are discussed on the basis of personal experience with the use of depot-penicillins. Finally, attention is drawn to the problematic value of tonsillectomy in the general recurrence prophylaxis but the intervention is considered quite advantageous in rheumatic children as well, for other indications.

Résumé: Après des considérations introductives sur les corrélations étiologiques et pathogéniques entre la fièvre rhumatismale et l'infection à streptocoque hémolytique, les auteurs, sur la base de l'effectif des malades de la Clinique Pédiatrique de l'Université de Graz au cours des années 1947 à 1959 (416 cas, dont 322 primo-infections et 94 rechutes), mettent en lumière la fréquence annuelle et la répartition saisonnière de cette maladie, surtout, également, dans ses rapports avec d'autres affections streptococciques (scarlatine, glomérulonéphrite hémorragique). Ils discutent la répartition par âge et sexe et constatent que la fièvre rhumatismale a une prédilection marquée pour les petits garçons. Ensuite, les auteurs se penchent sur le tableau clinique de la fièvre rhumatismale, en tenant particulièrement compte du pronostic précoce des crises primaires et des rechutes, lequel s'avéra dépendre dans une large mesure de certaines déterminantes, dont ils donnent le détail (âge, nombre des crises rhumatismales subies).

En présence des difficultés qui, aujourd'hui encore, font obstacle à une thérapeutique satisfaisante de la fièvre rhumatismale, une importance éminente revient à la prophylaxie des infections à streptocoque A. Les auteurs discutent les méthodes les plus efficaces, en particulier de prophylaxie des rechutes et, à cette fin, mettent à profit leur expérience personnelle des pénicillines-retard. Pour terminer, ils insistent sur la valeur problématique de l'ablation des amygdales en tant que prophylaxie générale de la rechute. Par contre, d'autres indications font apparaître cette intervention comme avantageuse également chez l'enfant rhumatisant.

Die große klinische und soziale Bedeutung, die dem kindlichen Rheumatismus im allgemeinen, insbesondere aber den Problemen seiner Epidemiologie und Prophylaxe, heute mehr denn je zukommt, liegt nicht nur in der Tatsache begründet, daß gerade dieses Leiden wie kaum ein anderes in das Lebensschicksal unserer Kinder und Jugendlichen in entscheidender Weise einzugreifen imstande ist. Erst die schönen Erfolge durch die Einführung der verschiedenen Sulfonamide, Antibiotika und nicht zuletzt der Kortikoide zur Bekämpfung akuter Kokkeninfekte im Kindesalter waren es, die den Forschungen über Wesen und Erscheinungsformen des rheumatischen Fiebers (rh. F.) einen neuen und mächtigen Auftrieb gaben, um so eher, als es nunmehr höchst aussichtsreich erscheinen mußte, durch Verbesserung der Behandlungsmethoden und den systematischen Ausbau von Maßnahmen zur Infektverhütung, die derzeit leider noch erschreckend hohe Zahl von Dauerschäden ganz wesentlich herabzudrücken. Dennoch kann unser Wissen über die Ätiologie und Pathogenese des rh. F. auch heute noch keineswegs als erschöpfend bezeichnet werden. Zwar sind in den letzten Jahren wichtige neue Erkenntnisse gewonnen worden, die vor allem die Bedeutung der A-Streptokokken für das Zustandekommen der Erkrankung eindeutig bewiesen haben, doch konnte die Frage, auf welchem Weg der A-Streptokokkeninfekt schließlich zu dem ausgeprägten Erscheinungsbild des rh. F. führe, bisher noch nicht befriedigend beantwortet werden. Vieles scheint zwar für die, sich vor allem aus serologischen Befunden und epidemiologischen Beobachtungen ergebende Annahme zu sprechen, daß pathogenetisch die Entwicklung einer Allergie vom verzögerten Reaktionstyp gegen A-Streptokokken die entscheidende Rolle spielt (2). Die bemerkenswerte Tatsache aber, daß nur etwa 3% aller Streptokokkeninfekte ein rh. F. im Gefolge haben (3), weist jedoch mit Deutlichkeit darauf hin, daß offenbar auch endogenen Faktoren, unter ihnen der ererbten Disposition, die anscheinend durch ein autosomales Gen bestimmt wird (46), große Bedeutung zukommen dürfte.

Eine Vielzahl äußerer Einflüsse, welche unter Umständen die Entwicklung eines rh. F. begünstigen können, wie etwa geographische Lage, Klima, Jahreszeit, besonders auch die sozialen und damit die Wohnungsverhältnisse u. a., wirkt sich dabei fast im gleichen Sinne aus, wie bei den A-Streptokokkeninfekten überhaupt. Es ist daher *Mozziconacci* (1, 30) durchaus beizupflichten, wenn er feststellt, die Epidemiologie des rh. F. beim Kinde sei eigentlich im Grunde nichts anderes als eine **Epidemiologie der Infektionen mit A-Streptokokken.**

Unter den β-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, die serologisch durch ein Polysaccharid des Zellkörpers, die sogenannte C-Substanz, charakterisiert sind, können durch einen weiteren Baustein des Zelleibes, das sogenannte M-Protein, bis heute nicht weniger als 47 verschiedene Typen serologisch unterschieden werden. Ein rh. F. kann nun durch die meisten, wenn nicht gar durch alle dieser A-Streptokokkentypen hervorgerufen werden, während für andere typische Streptokokkenerkankungen anscheinend nur relativ wenige, gut bestimmbare Typen von ursächlicher Bedeutung zu sein scheinen. Bei der akuten hämorrhagischen Glomerulonephritis dürfte dies besonders für den Typ 12 und im geringeren Maße für die Typen 4 und 25 zutreffen (33), wobei nach neuesten Untersuchungen (11) selbst innerhalb einzelner Typen Unterschiede in der pathogenen Aktivität von verschiedenen Stämmen möglich sind. Die Typen 3, 17 und 19 wurden wiederum relativ häufig bei Scharlach angetroffen (37).

Während nun die C-Substanz für die Entwicklung von Antikörpern im menschlichen Organismus und damit für die Erwerbung einer Immunität nur von untergeordneter Bedeutung ist, entfaltet die M-Fraktion eine streng typenspezifische antigene Wirkung, die wiederum zu einer speziellen, an den Typ gebundenen Immunität führt (22, 23, 43, 44). Da sich der Organismus also mit jedem einzelnen A-Streptokokkentyp gesondert auseinanderzusetzen hat, ist es verständlich, daß sich eine Immunität gegen die gesamte Streptokokkengruppe nur nach Absolvierung einer großen Reihe von A-Streptokokkeninfekten entwickeln kann, was nur im Laufe eines größeren Zeitraumes möglich sein dürfte. Wenn auch Infekte der oberen Luftwege während des ganzen Lebens keineswegs selten sind, so wird doch nur ein verhältnismäßig geringer Teil derselben — im Kindesalter etwa 5—10% (34, 35) — durch A-Streptokokken hervorgerufen. Aus diesem immunologischen Verhalten ergibt sich auch, daß die Häufigkeit der A-Streptokokkeninfekte und damit der durch sie verursachten Erkrankungen im Kindesalter am größten ist und mit zunehmendem Alter deutlich abnimmt.

I.

Der nun folgenden Darstellung der **speziellen epidemiologischen Verhältnisse** liegen insgesamt 416 Erkrankungsfälle von rh. F. zugrunde, die wir in den Jahren 1947 bis einschließlich 1959 an der Universitäts-Kinderklinik in Graz beobachten konnten. Die Häufigkeit des rh. F. hat in der Steiermark während der letzten Jahre, im Gegensatz zu anderen Ländern (12, 14, 45) keineswegs abgenommen, betrug dieses doch in dem eben genannten Zeitraum etwa 1,53% sämtlicher Krankenhausaufnahmen. Es zeigten sich aber in den einzelnen Jahren ganz beachtliche Morbiditätsschwankungen mit einem Gipfel im Jahre 1950 und einem zweiten, noch höheren, im Jahre 1955 (Abb. 1).

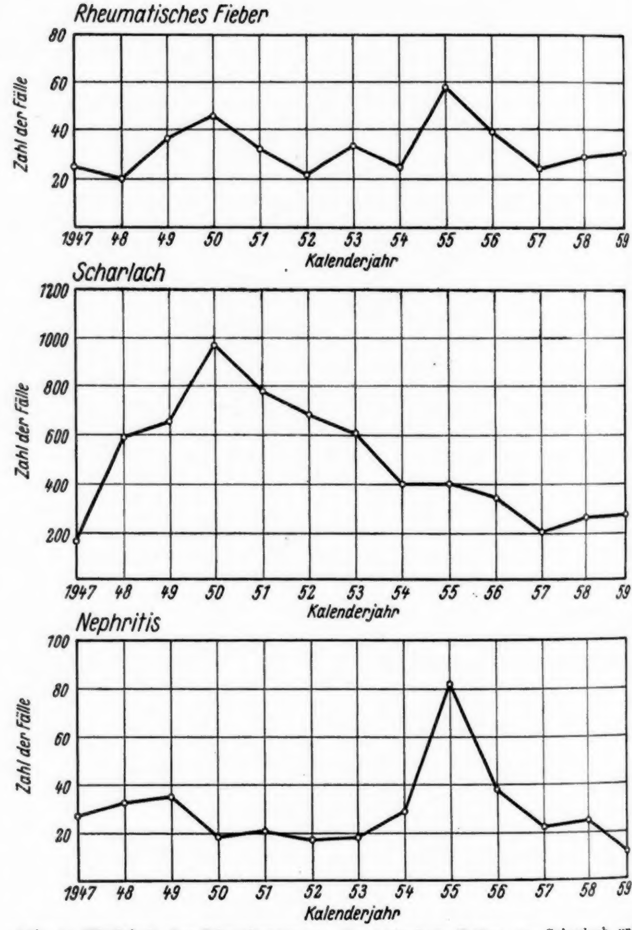


Abb. 1: Häufigkeit der Erkrankungen an rheumatischem Fieber, an Scharlach und hämorrhagischer Glomerulonephritis in den Jahren 1947—1958.

Auffallenderweise konnten *Köttgen* und *Callensee* (16) einen ähnlichen Häufigkeitsgipfel für das Jahr 1950 auch in ganz Deutschland finden, so daß hier gewissermaßen von

einem „Rheumajahr" (19, 25) gesprochen werden kann. In diesem Zusammenhang sind die epidemiologischen Beobachtungen auch anderer europäischer Länder bezüglich einer stärkeren Häufung von Erkrankungen an rh. F. von großer Bedeutung, zumal eine restlose Erklärung für das Zustandekommen solcher Rheumajahre bisher noch aussteht. Interessant ist das Bestehen einer engen Korrelation zwischen rh. F. und hämorrhagischer Nephritis, welch letztere an unserem Krankengute im Jahre 1955 ebenfalls einen vorher nie beobachteten Häufigkeitsgipfel zeigte. Unseres Wissens wurden ähnliche Zusammenhänge bisher nur bei einer anderen Streptokokkenerkrankung, nämlich dem Scharlach, beschrieben (3, 8, 13, 16). Die bei dieser Krankheit gemachten Beobachtungen können auch wir, zumindest teilweise, bestätigen (26). Wenn *Coburn* und *Young* annehmen, daß es vor allem die scharlacherzeugenden Stämme von hämolysierenden Streptokokken seien, die auch die rheumatischen Erkrankungen bedingen, da beide Leiden in ihrer jahreszeitlichen Verteilung weitgehend gleichsinnig verliefen, so können wir dieser Ansicht insoferne beipflichten, als sich auch an unseren eigenen Fällen (Abb. 2) ein derartiger jahreszeitlicher Zusammenhang feststellen ließ. Es scheint uns jedoch diese Tatsache noch keineswegs zu dem Schlusse zu berechtigen, gerade die Scharlachstreptokokken müßten bei der Ätiologie des rh. F. eine besonders hervorragende Rolle spielen (26, 45), und zwar aus folgenden Gründen: An unserem eigenen Krankengute, das aus Graz und der übrigen Steiermark stammt (Abb. 1), fand sich nämlich 1949 bis 1953 ein ausgesprochener Morbiditätsgipfel des Scharlachs mit Spitzen in den Jahren 1950 und 1951. Im späteren Verlaufe rasches Absinken der Erkrankungszahlen, die im Jahre 1954 und 1955, also zu einer Zeit der zahlenmäßig größten Häufung von rh. F., weniger als die Hälfte der Werte von 1950 betrugen. Wir glauben daher nicht, daß die Scharlachstreptokokkentypen wesentlich mehr als andere am Zustandekommen rheumatischer Infektionen beteiligt sein dürften.

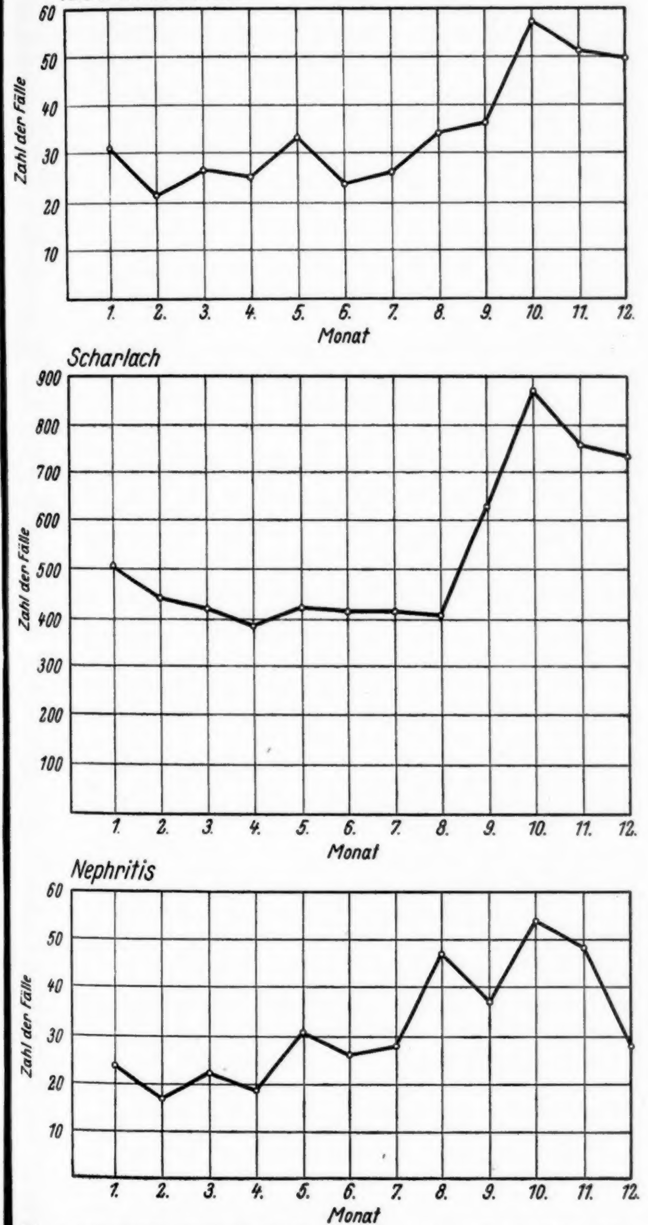


Abb. 2: Jahreszeitliche Häufigkeit der Erkrankungen an rheumatischem Fieber, Scharlach und hämorrhagischer Glomerulonephritis.

In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß sich bei uns nicht nur die Erkrankungen an Scharlach, sondern auch jene an hämorrhagischer Glomerulonephritis bezüglich ihrer jahreszeitlichen Verteilung dem rh. F. ähnlich verhielten.

Hinsichtlich der Geschlechtsdisposition scheinen für das rh. F. gewisse, heute noch nicht näher erklärbare regionale Unterschiede zu bestehen. Meistens wird über einen gleichmäßigen Befall beider Geschlechter berichtet (6, 7, 40, 48). Wir hingegen fanden, ähnlich wie *Köttgen* und *Callensee* an ihrem großen Beobachtungsgut von 3012 Fällen (16), eine deutliche Knabenwendigkeit, indem etwa drei Fünftel unserer Fälle Knaben betrafen.

Genau dasselbe Verhältnis ergab sich interessanterweise auch bei unseren Nephritispatienten.

Hinsichtlich der Altersverteilung des rh. F. konnten wir, in Übereinstimmung mit den Angaben der Weltliteratur, auch an unserem Krankengute einen Morbiditätsgipfel zwischen dem 9. und 13. Lebensjahr feststellen (Abb. 3). Vor dem 3. Lebensjahr kam das Leiden nur höchst selten zur Beobachtung, obwohl Streptokokkeninfekte vor diesem Zeitpunkt ja keineswegs fehlen. Daraus kann geschlossen werden, daß bis zur Manifestation des ersten rheumatischen Schubes offenbar eine Sensibilisierung durch wiederholte Streptokokkeninfekte nötig ist. Nach dem 13. Lebensjahr

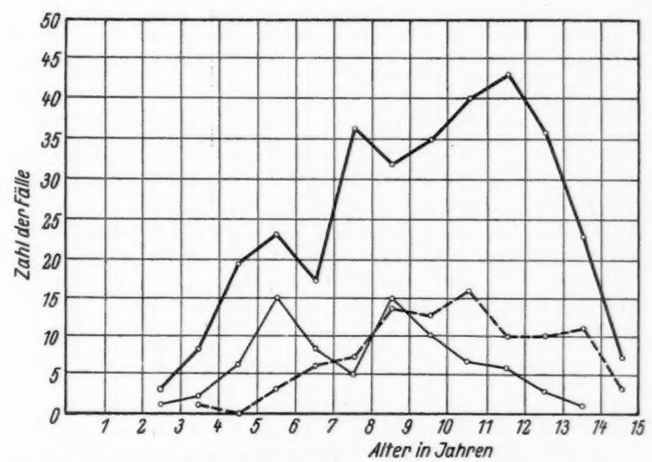


Abb. 3: ——— Altersverteilung der Erstattacken,
– – – – Altersverteilung der Rezidivfälle,
——— Altersverteilung der Rezidivfälle zum Zeitpunkt der Erstattacken.

nimmt die Rheumatismushäufigkeit rasch ab. Sie liegt bei den Erwachsenen im Verhältnis zum Kindesalter relativ niedrig, was zu einem sicherlich nicht unwesentlichen Teil mit den aufgezeigten immunologischen Besonderheiten im Ablauf der A-Streptokokkeninfekte zusammenhängen dürfte.

Die jahreszeitliche Verteilung des rh. F. läßt im allgemeinen einen Häufigkeitsgipfel im Frühjahr erkennen (40), doch dürften auch hier, wie aus den stark divergierenden Mitteilungen verschiedener Autoren zu ersehen ist, wesentliche regionale Unterschiede bestehen. An unserem eigenen Krankengute (Abb. 2) war zwar ein sehr deutlicher Anstieg der Erkrankungszahlen im Spätherbst zu erkennen, im Frühjahr bekamen wir jedoch die Krankheit kaum häufiger zu sehen als in den Sommermonaten, ein Befund, der sich mit den Beobachtungen von *Köttgen* und *Callensee* (16) in Deutschland sowie von *Dahl* und *Nordman* in Finnland (48) fast vollkommen deckt. Die auch in der warmen Jahreszeit noch beachtlich hohe Erkrankungshäufigkeit zeigt nun sehr eindrucksvoll, daß die Gelegenheit zu A-Streptokokkeninfekten vom Großraumklima weitgehend unabhängig, praktisch während des ganzen Jahres gegeben ist. Hierfür dürfte die engere, meist über das ganze Jahr konstante Umgebung des Patienten, das sogenannte „familiäre Mikroklima" (24), in dem sich schlechte soziale Verhältnisse, vor allem hohe Wohndichte, durch eine Begünstigung derartiger Infekte besonders nachteilig auswirken, verantwortlich zu machen sein.

Bemerkenswert und zunächst auch etwas überraschend ist die Tatsache, daß, nach übereinstimmender Aussage verschiedener Autoren, in der akuten Phase des rh. F. bei weitem nicht in allen Fällen **A-Streptokokken** nachgewiesen werden können. Die Angaben über den positiven Ausfall von Abstrichen aus dem Nasen-Rachen-Raum sind sehr unterschiedlich und schwanken etwa zwischen 30 und 70%. Auch an unserer Klinik waren bei der Aufnahme auffallend wenige, nämlich nur etwa ein Drittel aller Abstriche, positiv. In jüngerer Zeit konnte aber in eindrucksvoller Weise gezeigt werden, daß der Nachweis von A-Streptokokken entscheidend vom Zeitpunkt der Vornahme der Abstriche innerhalb des Krankheitsverlaufes sowie von der Technik der Entnahme und der Art der bakteriologischen Untersuchung abhängig ist. Er läßt sich mit Spezialmethoden praktisch fast in allen unbehandelten Fällen, selbst noch nach mehreren Wochen, erbringen (32). Neben gewissen technischen Unzulänglichkeiten der meist verwendeten Routinemethoden dürfte die erwähnte geringe Ausbeute an positiven Ausstrichen aber auch, mindestens teilweise, auf eine vorausgegangene Penicillin- oder Sulfonamidbehandlung zurückzuführen sein, die bekanntlich diese Keime rasch vernichtet oder zumindest in ihrer Zahl soweit vermindert, daß sie sich dem kulturellen Nachweis entziehen.

Neben der geringen Häufigkeit eines positiven Streptokokkennachweises bei der Klinikaufnahme war bei unseren Patienten besonders bemerkenswert, daß in der Vorgeschichte in einem auffallend hohem Prozentsatze Angaben über einen der akuten rheumatischen Erkrankung vorausgegangenen Infekt vollkommen fehlen. In den Anamnesen der Kinder mit Erstattacken wurde lediglich in 55% der Fälle ein solcher hervorgehoben. Bei nahezu zwei Drittel dieser Patienten hörten wir von vorausgegangenen Anginen und Halsschmerzen, 23% der Angaben betreffen uncharakteristische grippale Infekte und nur 6% andere Erkrankungen wie: Otitis media (4 Fälle), Mastoiditis (1 Fall), Pneumonie (3 Fälle) und Scharlach (2 Fälle). Zählt man nun zu diesen Daten noch jene von 14 Kindern (8%) hinzu, bei denen wir lediglich erfuhren, daß sie öfters an einer Angina gelitten hätten, ohne daß aber diese Erkrankung genauer beachtet worden wäre, so ergibt sich daraus die praktisch nicht unwichtige Tatsache, daß der entscheidende Streptokokkeninfekt bei 40% unserer Erstattacken ohne für den Patienten oder seine Umgebung erkennbare Symptome erfolgt sein mußte. Besonders häufig scheint aber ein derartiger subklinischer Verlauf des initialen A-Streptokokkeninfektes bei den Rezidivfällen zu sein. Bei diesen konnten wir gar nur in 34% der Fälle eine vorangegangene Erkrankung in Erfahrung bringen, die sich in nahezu drei Viertel dieser Fälle in Form von Angina und Halsschmerzen äußerte. Wahrscheinlich genügen für den durch die Erstattacke des rh. F. bereits hochsensibilisierten Organismus häufig schon wenig massive Infektionen mit A-Streptokokken, die an sich nicht imstande sind, klinische Erscheinungen hervorzurufen, um einen neuen Erkrankungsschub auszulösen. Es sei in diesem Zusammenhang auch auf die Anamnesen unserer schon längere Zeit vor der rheumatischen Erkrankung Tonsillektomierten hingewiesen, in denen sich, ähnlich wie bei den Rezidiven, nur in etwas mehr als einem Drittel der Fälle Hinweise auf eine vorausgegangene akute Rachenerkrankung finden.

Betrachtet man die zeitlichen Beziehungen vorangegangener akuter Infekte zum Auftreten des rh. F., so sieht man, daß sich dieses bei unseren Fällen in etwas mehr als der Hälfte (56%) direkt, ohne freies Intervall, an jene anschloß. In 12% manifestierte sich das rh. F. etwa eine Woche, in 18% ungefähr zwei Wochen und in 7% drei Wochen nach Abklingen der subjektiven Symptome des Initialinfektes. Einen Zwischenraum von vier Wochen sahen wir nur bei 4% der Patienten, und 4 Kinder machten 5 bis 8 Wochen vor Auftreten des rh. F. eine Angina durch, die trotz des ungewöhnlich langen Intervalles ätiologische Bedeutung haben dürfte, wenn man bedenkt, daß *Krause u. Mitarb.* (17) noch 17 Wochen nach einer unbehandelten Tonsillitis oder Pharyngitis bei 97% der Patienten den für diese Infektionen verantwortlichen Streptokokkentyp kulturell nachweisen konnten.

II.

Überblicken wir nun das **klinische Bild** bei den von uns 1947 bis 1959 behandelten Kindern mit rh. F. (Tab. 1), so zeigt

Tabelle 1

Klinisches Bild der Erkrankungen an rheumatischem Fieber in den Jahren 1947—1959

		Zahl der Fälle	Erstattacken gesamt	Erstattacken 2—7 J.	Erstattacken 8—14 J.	Rezidive
Polyarthritis	ohne Karditis	76 (18,3%)	68 (21,1%)	15 (14,1%)	53 (24,6%)	8 (8,5%)
Polyarthritis	mit Karditis	296 (71,1%)	234 (72,7%)	81 (76,4%)	153 (70,8%)	62 (66,0%)
rein kardiale Form		44 (10,6%)	20 (6,2%)	10 (9,5%)	10 (4,6%)	24 (25,5%)
Summe		416	322	106	216	94

sich ganz allgemein eine starke, schon am Krankenbett nachweisbare Herzbeteiligung. Deren Grad war jedoch, im Vergleich von Rezidiven und Erstattacken, aber auch innerhalb der von uns gesondert geführten zwei Altersgruppen selbst, in nennenswerter Weise verschieden. So blieben von 94 Rezidivfällen nur 8 (8,5%) von einer klinisch nachweisbaren Karditis völlig verschont, während dies bei den Erstattacken, besonders bei den im späteren Schulalter aufgetretenen, weit häufiger der Fall war. Die klinisch wichtige Erfahrung, daß die Rezidivattacken gewöhnlich weit schwerer

verlaufen als der erste Schub des rh. F., fand an unseren Patienten erneut ihre eindrucksvolle Bestätigung.

Von entscheidender Bedeutung scheint uns aber auch die an unserem Krankengute gemachte Beobachtung zu sein, daß bei den Erstattacken in der Altersgruppe von 2—7 Jahren, und zwar zufolge der in diesen Altersstufen besonders häufig anzutreffenden r e i n kardialen Verlaufsform, eine um 10,5% höhere Herzbeteiligung zu finden war, als in der Gruppe der 8—14jährigen. Dieser Befund entspricht der jüngst wieder von *Kleinschmidt* (15) hervorgehobenen Regel, daß beim akuten rheumatischen Krankheitsschub das Herz um so häufiger mitbetroffen werde, je jünger das Kind sei. Zu den statistischen Erhebungen von *Köttgen* und *Callensee* stehen unsere Beobachtungen allerdings in einem gewissen Gegensatz.

Wie aus der weiteren Betrachtung der in Tab. 1 angeführten Daten hervorgeht, stellte die rein kardiale Verlaufsform des rh. F. im allgemeinen ein verhältnismäßig seltenes Ereignis dar (10,6% aller Fälle). Auffallend und sehr beachtenswert ist aber, daß sie unter den Erstattacken bei den 2—7jährigen mit ungefähr doppelt so großer Häufigkeit angetroffen werden konnte als bei den 8—14jährigen. Sicher dürften aber gerade bei jungen Kindern die manchmal nur geringen und oft sehr flüchtigen Gelenkserscheinungen leichter übersehen werden.

Eine ausreichende Erklärung dafür, daß bei den Kleinkindern eine rein kardiale Verlaufsform der Krankheit weit öfter beobachtet werden kann als bei den älteren, dürfte damit aber kaum gegeben sein. Eher ist wohl anzunehmen, daß das Herz im Kleinkindesalter gegenüber der rheumatischen Noxe empfindlicher ist als im späteren Alter. Am häufigsten war eine rein kardiale Verlaufsform bei unseren Rezidivfällen zu beobachten. Sie betraf 24% aller Rückfälle und lag damit in ihrer Häufigkeit etwa viermal so hoch wie bei den Erstattacken. Die tatsächliche Häufigkeit des rein kardialen Verlaufes des rh. F. dürfte aber, insbesondere bei den Erstattacken, noch merklich höher liegen als es sich aus dem Krankengute einer Klinik ergibt. Die zumindest bei den leichteren Formen der rheumatischen Herzerkrankung oft wenig eindrucksvollen Symptome werden sicher in einem gewissen Prozentsatz der Fälle nicht entsprechend gewertet oder auch gar nicht erkannt. Vielfach dürften auch nur die schwereren Verlaufsformen zu einer Klinikeinweisung Veranlassung geben. Für diese Annahme scheint auch die ganz beachtliche Zahl von erworbenen Herzfehlern zu sprechen, die der Kliniker schon im Kindesalter, vor allem in dessen späteren Lebensabschnitten, zu sehen bekommt, ohne daß sich in der Anamnese dieser Fälle ein Anhaltspunkt für eine früher durchgemachte akute Herzerkrankung finden ließe.

Berücksichtigen wir bei jenen Kindern, die ein oder mehrere Rezidive von rh. F. erlitten haben, das Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstattacken, so liegt, wie aus Abb. 3 hervorgeht, bei ihnen der Gipfel der Erkrankungshäufigkeit ungefähr 2—3 Jahre vor dem allgemeinen Durchschnitt. Dies bedeutet, daß die Erkrankung an rh. F. im Kleinkindes- und frühen Schulalter neben der bereits erwähnten größeren Häufigkeit der Herzbeteiligung vor allem auch wegen der zu erwartenden hohen Rezidivhäufigkeit prognostisch besonders ungünstig zu bewerten ist.

Unsere Erfahrungen entsprechen der häufig gemachten Feststellung, daß die meisten Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Erstattacke, bzw. dem letzten rheumatischen Schub, aufzutreten pflegen. 88% unserer Rezidivfälle traten nämlich innerhalb dieses Zeitraumes auf. Erwähnenswert ist dabei, daß wir nahezu die Hälfte aller Rezidive bereits innerhalb eines Jahres nach Abklingen des vorangegangenen Erkrankungsschubes beobachten konnten. Wir sind uns hier aber wohl bewußt, daß die angeführten Zahlen mit gewissen Vorbehalten betrachtet werden müssen, da eine Reihe der bei uns mit Rezidiven aufgenommenen Patienten bei ihrer Erstattacke oder auch bei einem vorangegangenen Rezidiv anderen Ortes behandelt worden war. Uns standen daher in diesen Fällen nur mehr oder weniger ausführliche anamnestische Angaben über den vorhergegangenen Erkrankungsschub zur Verfügung, so daß die an sich oft schwer zu beantwortende Frage, ob dieser tatsächlich ausreichend behandelt worden und vollständig abgeheilt war, nicht vorbehaltlos bejaht werden darf. Obwohl wir nach *Küster* (20) nur solche Fälle als Rezidive werteten, bei denen seit dem Zeitpunkt der angeblich vollständigen Heilung der vorangegangenen Attacke ein freies Intervall von mindestens 4 Monaten verstrichen war, sind wir der Meinung, daß es sich bei einigen von ihnen doch nur um Relapse gehandelt haben dürfte, da die innerhalb des ersten Jahres gefundene Rezidivrate von 44,9% auffallend hoch war.

Die schicksalhafte Bedeutung einer Erkrankung an rh. F. geht aus einer Betrachtung des Ausganges der Erst- und Rezidivattacken eindringlich hervor (Tab. 2); sie erlaubt ohne

Tabelle 2

Frühprognose der Erst- und Rezidivattacken in den Jahren 1947—1959

Ausgang		Zahl der Fälle	Erstattacken gesamt	2—7 J.	8—14 J.	Rezidive
Restitutio ad integrum		133 (35,8%)	116 (41,4%)	31 (34,0%)	85 (45,0%)	17 (18,5%)
Kardialer Restbefund	Typischer Klappenfehler	165 (44,4%)	106 (37,9%)	38 (41,8%)	68 (36,0%)	59 (64,1%)
	fraglich akzidentelles Geräusch	55 (14,7%)	47 (16,8%)	16 (17,6%)	31 (16,4%)	8 (8,7%)
letal		19 (5,1%)	11 (3,9%)	6 (6,6%)	5 (2,6%)	8 (8,7%)
Summe		372	280	91	189	92

Zweifel gewisse Rückschlüsse auf die **Frühprognose** dieses Leidens. Es sei hier aber vorausgeschickt, daß die von uns angegebenen Zahlen, zumindest soweit sie die vollständige Heilung der Krankheit oder den Ausgang in einen bleibenden Herzklappenfehler betreffen, nur annähernd die tatsächlichen Verhältnisse darzustellen imstande sind, da eine endgültige klinische Beurteilung des Ausganges der rheumatischen Herzerkrankung keineswegs bei allen unseren Fällen in exakter Weise möglich war. Mit ganz wenigen nicht ins Gewicht fallenden Ausnahmen bestand nämlich bei unseren Patienten mit Herzbeteiligung schon bei der Klinikaufnahme eine Karditis. Es war daher der Vergleich des Herzbefundes nach dem Abklingen des rh. F. mit jenem vor der Erkrankung im allgemeinen nicht leicht.

Bei den Kindern, die am Ende der Krankheit nur kurze, leise und nur zeitweilig hörbare systolische Geräusche aufwiesen, ergab sich vor allem die Schwierigkeit, diese von den im Kindesalter nicht seltenen verschiedenen Formen von akzidentellen Geräuschen abzugrenzen. Daß eine solche Unterscheidung oft trotz Inanspruchnahme des gesamten herzdiagnostischen Rüstzeuges nur schwer oder überhaupt nicht gelingt, ist hinlänglich bekannt. Wir haben diese Fälle daher gesondert bewertet und es muß katamnestischen Untersuchungen vorbehalten bleiben, später über den prognostischen Wert solcher „fraglich akzidenteller Geräusche" nähere Aussagen zu machen. Eine Reihe dieser Patienten wird sicher in die Gruppe jener zu zählen sein, deren Krankheit mit einer Restitutio ad integrum abgeheilt ist, der vielleicht größere Teil von ihnen dürfte sich im Laufe der Zeit aber doch als mit einem bleibenden Vitium behaftet erweisen.

Die Erstattacken an rh. F. wurden in einem relativ hohen Prozentsatz (41,4%) überstanden, ohne daß klinisch faßbare Schäden zurückblieben (Tab. 2). Die Patienten der Altersgruppe von 8—14 Jahren lagen dabei wesentlich günstiger als die der jüngeren Gruppe. Die Rezidivattacken nahmen demgegenüber einen weitaus ungünstigeren Verlauf. Hier blieben lediglich 18,5% der Kranken von einem bleibenden Herzklappenfehler oder der Verschlechterung eines bereits bestehenden verschont. Ein noch eindruckvolleres Bild ergibt sich aus den Letalitätszahlen. Sie betrugen nämlich bei den 2—7jährigen 6,6% und lagen damit mehr als doppelt so hoch wie bei den 8—14jährigen. Die höchste Letalität (8,7%) fanden wir, wie auch zu erwarten, bei den Rezidiven. Sie übertraf aber verhältnismäßig nur wenig jene bei der jüngeren Gruppe mit Erstattacken.

Da alle Todesfälle bei unseren Patienten mit rh. F. eine **Pankarditis** zur Ursache hatten, sei diese hier einer kurzen gesonderten Betrachtung unterzogen. In den Jahren 1947 bis 1959 sahen wir insgesamt 43 Pankarditisfälle, das sind immerhin 10,3% aller in diesem Zeitraum bei uns aufgenommenen Fälle von rh. F. Die Letalität dieser Verlaufsform war mit nahezu 50% erschreckend hoch. Erst seit der Einführung der Kortikoidbehandlung scheint sich die Prognose quoad vitam merklich gebessert zu haben, wie wir aus der allerdings noch ziemlich geringen Zahl von neben Pyramidon zusätzlich mit Prednisolon behandelten Pankarditis-Patienten schließen können. Auch bei der anderen Hälfte unserer Kinder mit Pankarditis blieben schwerste irreparable Veränderungen am Herzen zurück, die die Lebenserwartung der Betroffenen hochgradig herabmindern. Vor allem war unter den rein kardial verlaufenden Fällen eine Pankarditis verhältnismäßig häufig anzutreffen (34,1%), besonders wenn es sich um Rezidive (45,8%) oder um Erstattacken bei jüngeren Kindern (30%) handelte. Diese, die Gelenke verschonende Verlaufsform muß daher als prognostisch besonders ungünstig bewertet werden, und es kommt ihr schon deshalb eine größere Bedeutung zu, als man ihr wegen ihres relativ geringen Anteiles an den Gesamterkrankungen an rh. F. zubilligen möchte.

III.

Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß trotz aller im letzten Jahrzehnt erzielten therapeutischen Fortschritte die **Behandlung** schwerer Verlaufsformen der rheumatischen Erkrankung heute vielfach noch wenig befriedigende Ergebnisse zeitigt. Neben den Bemühungen um einen weiteren Ausbau unserer Behandlungsmethoden, wobei, wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, eine entsprechende Verlängerung der Behandlungsdauer eine wichtige Rolle spielt, müssen daher unsere Anstrengungen einstweilen dahin gerichtet sein, Mittel und Wege zu finden, um den Ausbruch eines rh. F. mit größtmöglicher Sicherheit zu verhindern. Die wirksamste Prophylaxe des rh. F. ist nach unserem derzeitigen Wissen die Verhütung der ätiologisch ausschlaggebenden A-Streptokokkeninfekte. Einer generell durchzuführenden aktiven Immunisierung stellen sich jedoch derzeit noch fast unüberwindliche Schwierigkeiten entgegen.

A-Streptokokkeninfekte hinterlassen zwar einen hohen Grad von Immunität, und die gebildeten Antikörper bleiben auch jahrelang im Organismus nachweisbar (31), doch sind diese streng typenspezifisch und schützen daher nur gegen Infektionen mit demselben Streptokokkentyp (42). Auch ist eine Immunisierung mit Suspensionen abgetöteter Streptokokken wegen der dabei auftretenden unerwünschten Reaktionen nicht empfehlenswert (36). *W. C. Schmidt* (38) ist es aber immerhin gelungen, durch Injektionen von teilweise gereinigtem M-Protein zumindest in einigen Fällen Antikörperbildung zu erreichen. Ob in Fortführung dieser beachtenswerten Versuche, etwa durch eine aus einer Mischung gereinigter M-Proteine verschiedener Streptokokkentypen bestehende Vakzine, schließlich eine ausreichende aktive Immunisierung erzielt werden kann, wird erst die Zukunft erweisen.

Demgegenüber besitzen wir aber schon heute in den Sulfonamiden und besonders im Penicillin Heilmittel, die im einzelnen Falle eine erfolgreiche Verhütung und rasche, wirksame Bekämpfung von Streptokokkeninfekten ermöglichen. Vor allem bei der **Rezidivprophylaxe** des rh. F. haben diese Präparate während der letzten Jahre in zahlreichen Ländern Anwendung gefunden, so daß heute diesbezüglich schon weitgehende Erfahrungen vorliegen. So ist man sich im wesentlichen darüber einig, daß es notwendig ist, zumindest alle jene Kinder, die bereits einen rheumatischen Insult durchgemacht haben, einer Rheumaprophylaxe zu unterziehen. Beträgt doch die zu erwartende Rezidivhäufigkeit nach verschiedenen Literaturangaben (4, 5, 27) bis zu 50, ja bis zu 70%. Aus dem Anteil der Rezidivfälle an unserem eigenen Beobachtungsgut können allerdings keine sicheren Schlüsse auf die Rezidivhäufigkeit gezogen werden. Solche wären nur nach jahrelanger, über das Kindesalter hinausgehender Beobachtung jedes einzelnen Falles zulässig. Vielleicht ist es aber doch erwähnenswert, daß wir den Prozentsatz an Rezidiven mit 22,6% fast genau in gleicher Höhe fanden wie *Köttgen* und *Callensee* (16), bei denen diese Zahl 23,8% betrug. Entsprechend der Tatsache, daß die Rezidivgefahr innerhalb der ersten 5 Jahre nach einem rheumatischen Schub am größten ist, wird im allgemeinen empfohlen, die Rezidivprophylaxe mindestens fünf Jahre hindurch fortzuführen (41). Diese Zeitspanne dürfte wohl für den Großteil der Patienten ausreichend sein, doch muß sie für die heute immer zahlreicher werdenden Fälle, bei denen der erste rheumatische Schub bereits im Kleinkindesalter auftritt, wohl als zu kurz bemessen betrachtet werden. Eine Ausdehnung der Rezidivprophylaxe bis zum Eintritt in die Pubertät dürfte daher grundsätzlich zweckmäßiger sein, da zu diesem Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit, an rh. F. zu erkranken, deutlich abnimmt. Ziemlich einheitlich wird auch gefordert, daß die Prophylaxe, um wirksam zu sein, ununterbrochen durchgeführt werden muß und auch während der Sommermonate keineswegs ausgesetzt werden darf, da, wie schon aus unserem Krankengute hervorgeht, Streptokokkeninfekte während der heißen Jahreszeit nicht selten sind.

Bei der Rezidivprophylaxe kommen heute im wesentlichen folgende Verfahren zur Anwendung: Zur peroralen Prophylaxe sind sowohl Sulfonamide, Sulfadiazin oder Sulfanilamid, meist in täglichen Gaben von 0,5 bis 1,0 g, als auch die peroral wirksamen Penicilline, Penicillin V und Benzathinpenicillin G, in täglichen Dosen von mindestens 200 000 E empfohlen worden. Wie sich aus den umfangreichen und sehr sorgfältigen Untersuchungen von *Wood u. Mitarb.* (47) sowie *Feinstein u. Mitarb.* (9) ergibt, scheinen sich die beiden Medikamentengruppen bei sorgfältiger Applikation in ihrer Wirksamkeit nicht wesentlich zu unterscheiden. Das Penicillin ist aber heute im Begriff, bei der peroralen Prophylaxe die ursprünglich verwendeten Sulfonamide mehr und mehr zu verdrängen. Dies ist nicht zuletzt auch darauf zurückzuführen, daß das Penicillin bei der erforderlichen langdauernden Verabfolgung seltener zu unerwünschten Nebenwirkungen führt als dies bei den Sulfonamiden der Fall ist, bei deren langzeitiger Anwendung ernste Schädigungen des Knochenmarkes möglich sind.

Ein wesentlicher Nachteil der an sich recht praktischen und angenehmen peroralen Prophylaxe liegt jedoch darin,

daß sie sich meist der Kontrolle des Arztes entzieht und ihre, über lange Jahre hinaus erforderliche Exaktheit daher leider oft zu wünschen übrig läßt. So wurden auch bei vergleichenden Untersuchungen über den Effekt der oralen und der parenteralen antibiotischen Rezidivprophylaxe bei letzterer meist günstigere Ergebnisse gefunden (47), und oftmals konnten bei den Versagern der peroralen Methode grobe Mängel in ihrer Durchführung aufgedeckt werden. Aus einer neueren Publikation von *Feinstein u. Mitarb.* (9) ist zudem zu entnehmen, daß sich, selbst bei kontrollierter, gewissenhafter peroraler Prophylaxe, gleichgültig ob dafür Sulfadiazin oder Penicillin verwendet wurde, zumindest bei der üblichen Dosierung von 1,0 g Sulfadiazin bzw. 200 000 E Penicillin täglich, die Injektionsprophylaxe als weit wirkungsvoller erwies. Die größere Verläßlichkeit einer Injektionsprophylaxe läßt es daher angezeigt erscheinen, dieser gegenüber der derzeit üblichen peroralen, nicht zuletzt auch aus wirtschaftlichen Gründen, den Vorzug zu geben.

Erst durch die Entwicklung von Penicillinpräparaten mit lang anhaltender Depotwirkung wurde es möglich, eine derartige Penicillinprophylaxe ohne allzu große Belastung der Patienten mit Injektionen durchzuführen. Dabei wird in der Regel so vorgegangen, daß in einmonatlichen Abständen 1 200 000 E Benzathinpenicillin intramuskulär verabfolgt werden.

Die auf diese Weise erzielbaren Penicillinblutspiegelwerte liegen zwar im allgemeinen nur während weniger Tage nach der Injektion über der als therapeutisch wirksam erachteten Höhe von 0,04 E/ml. In der überwiegenden Zahl der Fälle bleiben aber niedrigere Penicillinkonzentrationen dennoch durch lange Zeit im Blute bestehen. So fanden *Lade u. Mitarb.* (21) noch einen Monat nach der Injektion bei 81% der Probanden meßbare Penicillinspiegel, deren Höhe allerdings äußerst unterschiedlich war (0,002—0,125 E/ml). Jedenfalls gelingt es durch dieses Vorgehen, wie die zahlreichen günstigen Erfahrungen bei der Rezidivprophylaxe mit monatlichen Gaben von 1 200 000 E Benzathinpenicillin G beweisen, Infektionen durch A-Streptokokken weitgehend hintanzuhalten und selbst in jenen Fällen, wo es trotzdem zu einer Besiedlung des Nasen-Rachen-Raumes mit derartigen Keimen kommt, den Ausbruch eines Rezidives wirksam zu verhindern. Eine Schwierigkeit ergibt sich allerdings nicht selten bei Anwendung von Benzathinpenicillinpräparaten durch deren schlechte lokale Gewebeverträglichkeit. So traten bei unseren ersten Versuchen mit Benzathinpenicillin G bei zwei Kindern so schwere lokale Reaktionen — ausgedehnte, sehr schmerzhafte und langanhaltende Infiltrate — auf, daß wir davon Abstand genommen haben, reines Benzathinpenicillin anzuwenden. Durch eine Kombination von Benzathinpenicillin G mit wässerigem Procainpenicillin G kann nun aber eine ganz wesentlich bessere Verträglichkeit erreicht werden (18, 26). Da sich uns Präparate, die aus einer Mischung von 600 000 E Benzathinpenicillin G, 300 000 E Procainpenicillin G und 300 000 E Na-Penicillin G bestehen, bereits aus anderen Indikationen gut bewährt hatten, verwenden wir an der Grazer Universitäts-Kinderklinik für die Rezidivprophylaxe des rh. F. an Stelle des reinen Benzathinpenicillins G nunmehr allmonatliche Injektionen von 1 200 000 E Penicillin in der angeführten Kombination. Dabei traten schwerere lokale Reaktionen praktisch nie mehr auf. Hin und wieder kommt es wohl, meist erst am Tage nach der Einspritzung, zu leichten Schmerzreaktionen im Injektionsgebiet, doch halten sich diese in durchaus erträglichen Grenzen. Unsere persönlichen Erfahrungen mit dieser modifizierten Art der Rheumainjektionsprophylaxe berechtigen uns bisher zu der Annahme, daß dieselbe mindestens mit derselben Sicherheit imstande ist, A-Streptokokkeninfekte bzw. Rezidive eines rh. F. zu verhüten wie reines Benzathinpenicillin G. Hierbei scheint uns die in den Kombinationspräparaten enthaltene Na-Penicillin-G-Komponente von besonderem Wert zu sein, da durch diese in regelmäßigen Abständen wesentlich höhere, sicher bakterizid wirkende initiale Blutspiegelwerte erzielt werden können als bei alleiniger Verabfolgung von Benzathinpenicillin.

Wenn nun also für die Rezidivprophylaxe des rh. F. ein durchaus gangbarer Weg gefunden werden konnte, so darf nicht unerwähnt bleiben, daß derselbe oft nur unter nicht unerheblichen Schwierigkeiten beschritten werden kann. So ist es durchaus nicht immer leicht, Eltern und andere Pflegebefohlenen von der Notwendigkeit einer sich über Jahre hinziehenden medikamentösen Krankheitsverhütung zu überzeugen. Leider kommt es daher nicht allzu selten vor, daß die vorgeschriebenen allmonatlichen Injektionen und Kontrolluntersuchungen wohl während des ersten Jahres gewissenhaft eingehalten, später jedoch, zumindest bei den Kindern, die keine für ihre Umgebung offensichtlichen Krankheitserscheinungen aufweisen, nicht mehr für nötig erachtet werden. Eine, die breite Öffentlichkeit ansprechende Aufklärungsarbeit, ähnlich wie sie für die Schutzimpfungen bereits mit gutem Erfolg geleistet worden ist, erscheint uns daher als eine hier vordringliche Aufgabe.

Bei der Organisation der Rezidivprophylaxe halten wir es für zweckmäßig, alle Rheumatiker systematisch zu erfassen und in größeren Kinderkrankenanstalten eigene Rheumaambulatorien einzurichten, die von den Patienten zur Verabfolgung ihrer Penicillininjektionen und zu Kontrolluntersuchungen in regelmäßigen Abständen aufgesucht werden können. Um auch die während der kontinuierlichen Injektionsprophylaxe an sich recht seltenen Streptokokkeninfekte rasch erfassen zu können, halten wir es für angezeigt, in bestimmten Zeitintervallen auch Abstriche aus dem Nasen-Rachen-Raum vorzunehmen und Blutsenkungsgeschwindigkeit, Antistreptolysintiter und Blutbild zu kontrollieren. Selbstverständlich muß in solchen Ambulatorien in den Fällen von Dauerschäden der Herzbefund laufend klinisch, elektro- und phonokardiographisch kontrolliert werden. Eine besonders dankenswerte Einrichtung wäre zudem, wenn jene Patienten, die sich der Rezidivprophylaxe entziehen, von Fürsorgerinnen aufgesucht und entsprechend beeinflußt werden könnten, wie dies von *Debré* (4) bereits vorgeschlagen worden ist.

Ein bisher noch wenig gelöstes Problem bildet im Gegensatz zu der eben besprochenen Rezidivprophylaxe des rh. F. die **Verhütung der Erstattacken.** Der derzeit wohl einzig gangbare Weg liegt auch hier in der Verhütung bzw. erfolgreichen Bekämpfung von A-Streptokokkeninfekten, ist aber ungleich schwieriger zu beschreiten. Muß doch bei einer Prophylaxe der Erstattacken eine sorgfältige Auswahl der dafür in Frage kommenden Individuen getroffen werden. Mit wenigen Ausnahmen, beispielsweise bei Unterbringung in Gemeinschaftsunterkünften und in der Umgebung von Patienten mit Streptokokkenerkrankungen, wird sich die Prophylaxe der Erstattacken in der Regel darauf beschränken müssen, bereits manifeste Streptokokkeninfekte möglichst frühzeitig zu erkennen und wirksam zu behandeln. Obwohl, wie bereits erwähnt, derartige Infekte nur bei etwa 3% der Patienten zu einem rh. F. führen, sollen, solange wir diese besonders Gefährdeten nicht gesondert erfassen können, auch alle übrigen nach den für eine Rheumaprophylaxe am zweckmäßigsten erscheinenden Richtlinien versorgt werden. Dabei ergibt sich als eine der Hauptschwierigkeiten die exakte Diagnostik spezifischer A-Streptokokkeninfekte. Verlaufen diese doch bei etwa 40% der Rheumatiker ohne faßbare klinische Zeichen und werden daher wegen ihres beschwerdefreien Verlaufes von den Betroffenen nicht beachtet. Andererseits ist es nicht immer leicht, unter den im Kindesalter so häufigen banalen Infekten des

Nasen-Rachen-Raumes, die ja in der überwiegenden Mehrzahl durch eine Vielfalt anderer Erreger hervorgerufen sind, A-Streptokokkeninfektionen richtig zu erkennen. Wenn jedoch therapeutische Maßnahmen bei solchen Infekten indiziert sind, dann müssen sie auch möglichst frühzeitig einsetzen, um rasch zu einer verläßlichen Vernichtung der Streptokokken zu führen. Das läßt sich wohl am besten durch Penicillindosen erreichen, die mindestens 10 Tage hindurch einen therapeutisch wirksamen Blutspiegel gewährleisten. Nach *Rammelkamp* (32) gelingt dies in zweckmäßigster Weise durch eine einmalige Injektion von 1 200 000 E Benzathinpenicillin G oder auch durch drei in dreitägigen Abständen zu verabfolgende Injektionen von je 300 000 E Procainpenicillin oder schließlich durch über 10 Tage währende Verabreichung von dreimal täglich 250 000 E eines oral wirksamen Penicillinpräparates. Genau derselbe Behandlungsweg muß auch dann eingeschlagen werden, wenn es trotz einer kontinuierlichen Rezidivprophylaxe zu einem Streptokokkeninfekt im Nasen-Rachen-Raum kommen sollte. Erwähnt sei in diesem Zusammenhange, daß sich nach den Erfahrungen von *Morris u. Mitarb.* (29) die Sulfonamide für eine derartige Behandlung in keiner Weise eignen. Sie zeigen wohl einen sichtbaren klinischen Effekt, vernichten aber die hämolysierenden A-Streptokokken nicht mit der für eine wirksame Prophylaxe des rh. F. erforderlichen Zuverlässigkeit.

Abschließend noch einige Worte zur Frage der sogenannten **Herdsanierung durch Tonsillektomie.** Die in sie gesetzten Hoffnungen haben sich, zumindest im Hinblick auf die Verhütung von Erstattacken und Rezidiven des rh. F., durchaus nicht erfüllt. So fanden wir unter unseren Patienten, die mit Erstattacken zur Aufnahme kamen, die immerhin beachtenswerte Zahl von 33 Tonsillektomierten, andererseits befanden sich unter den 94 Rezidivfällen 41 Kinder (43,6%), bei denen die Tonsillen meist schon anläßlich des ersten Erkrankungsschubes entfernt worden waren. Die Reihe ähnlicher, zum Teil noch eindrucksvollerer Erfahrungen anderer Autoren (10, 28, 29), denen aus jüngster Zeit allerdings auch einzelne positive Urteile (16) gegenüberstehen, ließe sich noch ganz wesentlich vermehren. Daher ist die Indikationsstellung zu diesem Eingriff lediglich aus Gründen der allgemeinen Rheumatismusprophylaxe heute wohl kaum mehr gerechtfertigt. Dennoch dürfte die Entfernung der Tonsillen in allen jenen Krankheitsfällen, die zu einem bleibenden Herzklappenfehler geführt haben, schon im Hinblick auf die Verhütung einer Lentasepsis, angezeigt erscheinen. Da schließlich bei vielen Rheumatikern chronisch entzündlich veränderte Tonsillen angetroffen werden, wird bei ihnen die Vornahme einer Tonsillektomie ebenfalls zweckmäßig sein.

Schrifttum: 1. Caravano, R. u. Mozziconacci, P.: Rhumatisme et Infection streptococcique. L'expansion Scientifique Francaise, Paris (1957). — 2. Christ, P.: Erg. inn. Med., 11 (1959), S. 379. — 3. Coburn, A. F., Young, D. c.: The Epidemiologie of hemolytic Streptococcus (The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1949). — 4. Debré, R.: Zit. nach M. R. H. Stoppelmann: Presse méd. (1957), S. 619. — 5. Diehl, A. M. u. Hamilton, T. R.: Trans. Amer. Coll. Cardiol., 6 (1956), S. 41. — 6. Edström, G.: Erg. inn. Med., 52 (1937), S. 439. — 7. Fanconi, G. u. Wissler, H.: Der Rheumatismus, Bd. 23 (Dresden u. Leipzig, 1943). — 8. Farquhar, L. r. u. Paul, J. R.: Publ. Hlth. Rep. (Wash.), 55 (1940), S. 1903. — 9. Feinstein, A. R., Wood, H. F., Epstein, J. A., Taranta, A., Simpson, R. a. Tursky, E.: New England J. Med., 250 (1959), S. 697. — 10. Giraud, P., Bernard, R., Wilson, J. a. Moine: Pediatrie, 12 (1957), S. 564. — 11. Grumbach, A.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 501. — 12. Hanessen, P.: Acta med. scand. (Supp. 319), 156 (1956), S. 47. — 13. Hässler, E.: Z. Rheumaforsch., 13 (1954), S. 215. — 14. Jersild, T.: Rev. Rhum., Sonderh., 24 (1957), S. 43. — 15. Kleinschmidt, H.: In Feer/Kleinschmidt, Lehrbuch d. Kinderheilkunde, 19. Aufl. (G. Fischer, Stuttgart, 1959). — 16. Köttgen, U. u. Callensee, W.: Der Rheumatismus, Bd. 34, Statistische Untersuchungen zum kindl. Rheumatismus (D. Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 1959). — 17. Krause, R. M. u. Rammelkamp, C. H. jr.: Zit. nach 32. — 18. Krugman, A. u. Ebin, E. V.: Pediatrics, 21 (1958), S. 243. — 19. Küster, F.: Z. Kinderheilk., 69 (1950), S. 161. — 20. Küster, F.: Arch. Kinderheilk., 148 (1954), S. 38. — 21. Lade, R. I., Diehl, A. M., Snyder, I. u. Hamilton, T. R.: Pediatrics, 21 (1958), S. 233. — 22. Lancefield, R. C.: J. exp. Med., 71 (1940), S. 539. — 23. Lancefield, R. C.: J. exp. Med., 78 (1943), S. 465. — 24. Lanza, I. u. Morbidelli, R.: G. Batt. Immun., 49 (1956), S. 117. — 25. Leiber, B.: Altersbiologie des akuten Rheumatismus aus: Der Rheumatismus, Bd. 4, D. Steinkopff, Dresden. — 26. Lorenz, E.: Wien. med. Wschr., 109 (1959), S. 147. — 27. McCue, C. M., Gibson, C. D. jr. a. Lindemann, C.: J. Pediat., 47 (1955), S. 450. — 28. Meyer, K.: Berl. Med., 8 (1957), S. 250. — 29. Morris, A. J., Chamovitz, R., Catanzaro, F. J. u. Rammelkamp, C. H.: J. Amer. med. Ass., 160 (1956), S. 114. — 30. Mozziconazzi, P. u. Labesse, J.: Rev. Rhum., Sonderh., 24 (1957), S. 70. — 31. Rammelkamp, C. H. jr.: Amer. J. Hyg., 58 (1953), S. 16. — 32. Rammelkamp, C. H. jr.: Circulation, 17 (1958), S. 842. — 33. Rammelkamp, C. H. a. Weaver, R. S.: J. clin. Invest., 32 (1953), S. 345. — 34. Rantz, L. A., Boisvert, P. J. u. Spink, W. W.: Arch. Int. Med., 78 (1946), S. 369. — 35. Rantz, L. A., Maroney, M. u. Capiro, J. H. di: Pediatrics, 12 (1953), S. 498. — 36. Rantz, L. A., Randall, E. u. Rantz, H. A.: Amer. J. Med., 6 (1949), S. 424. — 37. Schmidt, H.: Fortschritte der Serologie, 2. Aufl. (D. Steinkopff, Darmstadt, 1955). — 38. Schmidt, W. C.: Zit. nach 32. — 39. Schoen, R.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 839. — 40. Schoen, R. u. Tischendorf, W.: In Bergmann/Frey/Schwiegk: Handbuch der inneren Medizin, Bd. 6, 4. Aufl. (Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1954). — 41. Stollerman, G. H.: Amer. J. Med., 17 (1954), S. 757. — 42. Wannamaker, L. W.: The epidemiology of streptococcal infections, in Streptococcal Infections M. McCarty (Ed, Columbia University Press, New-York, 1954). — 43. Watson, R. F. a. Lancefieldt, R. C.: J. exp. Med., 79 (1944), S. 89. — 44. Watson, R. F., Rothbard, S. a. Swift, H. F.: J. exp. Med., 48 (1946), S. 127. — 45. Wilson, M. G., Lim, W N., Birch, A. McA.: J. chron. Dis., 7 (1958), S. 183. — 46. Wilson, M. G. a. Schweitzer, M. D.: Circulation, 10 (1954), S. 699. — 47. Wood, H. F., Stollerman, G. H., Feinstein, A. R., Hirschfeld, I., Rusoff, J. H., Taranta, A., Haas, R. C. a. Epstein, A.: New England J. Med., 257 (1957), S. 394. — 48. Dahl, M. u. Nordmann, E.: Kinderärztl. Praxis, 28 (1960), S. 51.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. E. Lorenz u. Dr. med. H. Wendler, Univ.-Kinderklinik, Graz, Mozartgasse 14.

DK 616 - 002.77 - 053.2 : 612.57

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. *F. v. Mikulicz-Radecki*)

Vakuumextraktion und Zangenentbindung

Zwei sich ergänzende Verfahren zur operativen Geburtsbeendigung

von J. HAMMERSTEIN

Zusammenfassung: Es wird ein Erfahrungsbericht über 162 Vakuumextraktionen (= 3,6%) bei insgesamt 4500 hintereinander folgenden Geburten gegeben. Dabei läßt sich zeigen, daß bei gleichbleibender Häufigkeit des Kaiserschnitts die Zangenfrequenz nach Einführung der VE nur mäßig abgesunken ist. Das bedeutet, daß die VE zu einem aktiveren Vorgehen verleitet, weil sie verhältnismäßig ungefährlich ist. Man sollte sich daher bemühen, strenge Indikationen festzulegen und zu beachten.

Die VE vermag den Forzeps nur aus einigen Indikationsgebieten (Erkrankungen der Mutter [Lungentuberkulose, Herzfehler, Augenerkrankungen, Präeklampsie usw.], Wehenschwäche und leichtere Fälle der Asphyxie) zu verdrängen. Bei geburtsmechanischen Schwierigkeiten ist die Zangenentbindung der VE überlegen. Andererseits ist die VE bereits durchführbar, wenn die Vorbedingungen für eine Zangenentbindung noch nicht gegeben sind (in Beckeneingang stehender Kopf, unvollständiger Muttermund). Die VE stellt eine bemerkenswerte Bereicherung unserer geburtshilflichen Möglichkeiten dar. Sie ist uns heute bereits als Ergänzung zur Zange und als deren gelegentlicher Ersatz unentbehrlich. Die Gefahren für Mutter und Kind sind, soweit heute bereits überschaubar, zwar gering, fehlen aber keineswegs völlig.

Summary: A report is submitted on the experiences in administering over 162 vacuum extractions (= 3.6%) from a total of 4500 consecutive delivery cases. By these, it could be shown that at an equal number of caesarian sections, the frequency of tongs used subsided only slightly after introducing the v. e. This means that the v. e. induces a more active procedure since it is relatively harmless. Efforts should therefore be made to establish and to strictly observe definite indications. The v. e. could take the place of forceps only in certain indication areas (disease of the mother [pulmonary TB, heart failure, eye disease, pre-eclampsia, etc.], labour delays and slighter cases of asphyxia). In mechanical difficulties during deliveries, the tongs are preferred to the v. e. On the other hand, the v. e. may be used when the preliminary situation does not call for the use of tongs (when the head is in the pelvic inlet, incomplete orifice of the uterus). V. e. represents a worth-while addition to our possibilities for help during deliveries. It is already indispensable as a supplement to tongs and as an occasional substitute for them. The hazards to mother and child are, as far as can be seen today, slight, but are not, by any means, completely absent.

Résumé: L'auteur rapporte au sujet de son expérience recueillie à l'occasion de 162 vacuum-extractions (= 3,6%) sur un total de 4500 accouchements successifs. Il apparaît que pour un chiffre inchangé de césarienne la fréquence des forceps, après l'introduction de la VE, n'a diminué que très modérément. Cela veut dire que la VE conduit à un mode opératoire plus actif parce qu'elle est relativement sans danger. On devrait par conséquent s'efforcer de mettre au point des indications strictes et de les observer.

La VE ne permet d'écarter le forceps que de certains champs d'indication (affections de la mère [tuberculose pulmonaire, vices cardiaques, affections ophthalmiques, pré-éclampsie, etc.], inertie utérine et cas légers d'asphyxie). Dans les cas de difficultés obstétricales de nature mécanique, l'accouchement au forceps est supérieur à la VE. D'autre part, la VE est déjà exécutable quand les conditions préalables à un accouchement au forceps ne sont pas encore fournies (tête engagée dans le détroit supérieur du bassin, dilatation incomplète de l'orifice de l'utérus). La VE constitue un enrichissement notable des possibilités obstétricales. Elle nous est aujourd'hui déjà indispensable comme un complément au forceps et comme son éventuel remplacement. Les dangers qu'elle représente pour la mère et l'enfant, autant qu'il est possible à l'heure actuelle de les apprécier dans leur ensemble sont, à coup sûr, de peu d'importance, ce ce qui ne veut pas dire qu'ils n'existent pas.

Obgleich die Idee der **Vakuumextraktion** als geburtsbeschleunigende Maßnahme schon über 200 Jahre alt ist, gelang erst *Malmström* im Jahre 1954 die Entwicklung eines brauchbaren Extraktionsmodells und der Nachweis seiner klinischen Verwendbarkeit an Hand von 45 Vakuumextraktionen (VE). Dieses Verfahren hat in Deutschland sehr schnell seine Anhänger gewonnen, unter denen *Evelbauer, Fauvet* sowie *Meinrenken* und *Schieferstein* besonders genannt seien. Über die Anwendungsbreite des Verfahrens gehen die Meinungen zur Zeit noch weit auseinander. Unser Erfahrungsbericht über 162 VE unter 4500 Geburten der letzten drei Jahre (= 3,6%) soll zur schärferen Abgrenzung des Indikationsgebietes der VE gegenüber dem der Zangenentbindung dienen.

Das **Vakuumextraktionsgerät** (Abb. 1) besteht aus einer Metallsaugglocke, die durch einen Gummischlauch mit einer Vakuumflasche in Verbindung steht. Das Vakuum in dem System wird durch eine gewöhnliche Handpumpe (*Evelbauer* verwendet hierfür einen Pumpmotor) erzeugt und kann an einem an der Flasche angebrachten Manometer abgelesen werden. Der Saugglocke liegt innen eine Metallplatte an, von der eine Kette durch den Gummischlauch bis zum Zuggriff führt. Durch Arretierung der angespannten Kette mit einem Sperrstift am Griff wird ein fester Sitz des Gummischlauches am Saugglockenansatzstück gewährleistet.

Hinsichtlich der **Technik der VE** (Abb. 2) hielten wir uns im wesentlichen an die Richtlinien von *Evelbauer*. Von den drei Pelotten verschiedenen Durchmessers (33, 42 und 49 mm) benutzten wir entsprechend der Größe des Muttermundes und des Höhenstandes des vorangehenden Teiles stets die größtmögliche. Einen Pelottenwechsel, wie ihn *Evelbauer* routinemäßig bei anfänglicher Verwendung der kleinen Saugglocke empfiehlt, führen wir nur nach Abreißen derselben durch. Pelotten mit einem Richtungsknopf zur Ausführung von Drehbewegungen besitzen wir erst seit kurzer Zeit. Unsere Erfahrungen hiermit sind dementsprechend gering.

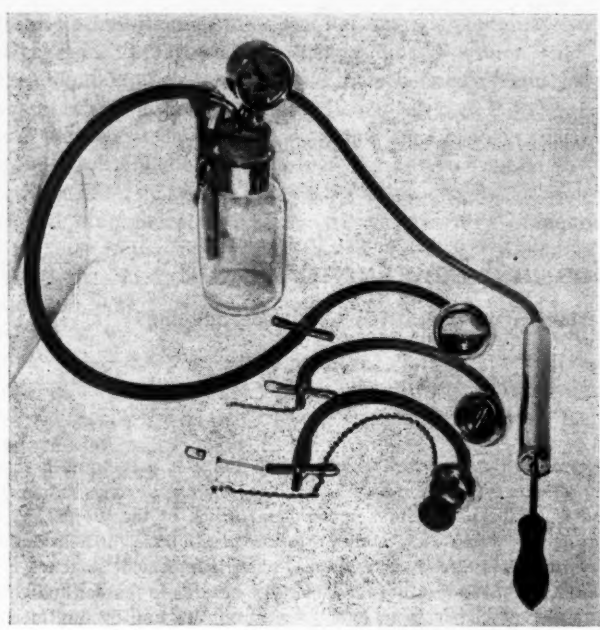


Abb. 1: Der Vakuumextraktor nach *Malmström*. Die hintere, größte Pelotte betriebsfertig an das Vakuumsystem angeschlossen, die vordere Pelotte in ihre Einzelteile zerlegt (s. Text).



Abb. 2: Vakuumextraktion-Entbindung, Kopf im Durchschneiden.

Schwierigkeiten bei der VE können dadurch entstehen, daß die Saugglocke Tendenz zum Abgleiten zeigt. Das geschieht besonders bei Anfängern dann, wenn nicht genau in der Führungslinie gezogen bzw. die Zugkraft nicht richtig dosiert wird. Verschiedentlich mußte die Pelotte zur erfolgreichen Beendigung der VE zwei- oder dreimal angelegt werden. Durch stufenweise Erhöhung des Vakuums innerhalb von 5 Minuten bis auf 0,9 atü wird die Gefahr, daß die Saugglocke sich ablöst, erheblich vermindert. In Notfällen genügen hierfür meist 2—3 Minuten. Die VE ist undurchführbar, wenn das System an irgendeiner Stelle undicht ist. Hierauf sind zwei unserer Versager zurückzuführen. Durch Auftragen von Vaseline an allen Berührungsflächen des dreifach durchbohrten Gummistopfens an der Vakuumflasche läßt sich schnell Abhilfe schaffen.

Alle drei möglichen **Anwendungsarten der VE** gelangten bei uns zur Ausführung. In 38 Fällen führten wir den D a u e r z u g durch. Indikation hierfür war gewöhnlich Geburtsstillstand bei noch hochstehendem Kopf — meist infolge Wehenschwäche. Die Belastung des Zuges betrug je nach Pelottengröße und geburtshilflicher Situation 2—4 kg. Seit 1957 begrenzen wir die Dauerextraktion auf einen Zeitraum von höchstens 40 Minuten. Erhebliche kindliche Lokalschäden an der Pelottenhaftstelle haben wir seitdem nicht mehr gesehen. Vorher beobachteten wir nach längerem Dauerzug beträchtliche Exkoriationen (Abb. 3), die gelegentlich unter Narbenbildung abheilten. So trat z. B. nach einer siebenstündigen Dauerextraktion am Steiß eine fast pflaumengroße Nekrose mit nachfolgender ringförmiger Narbe auf.

Die Dauerextraktion ist heute fast vollständig von der w e h e n s y n c h r o n e n E x t r a k t i o n (20 Fälle) aus ihrem Indikationsgebiet verdrängt worden. Durch Anpassung an die jeweilige Geburtssituation gelingt es hierbei im allgemeinen schneller und leichter als beim Dauerzug, den kindlichen Kopf um die Symphyse herumzuführen. Auch bei in Beckeneingang stehendem Kopf und selbst bei noch nicht vollständig erweitertem Muttermund sind gelegentlich nur 2—3 Wehen bis zum Durchschneiden des kindlichen Schädels erforderlich.

Am häufigsten führten wir die S o f o r t - E x t r a k t i o n (104 Fälle) — ohne Rücksicht auf die Wehentätigkeit — durch. Sie ist die bevorzugte Entbindungsform bei auf Beckenboden stehendem Kopf, kann aber auch — für besondere Ausnahmefälle! — bei noch im Beckeneingang stehendem Schädel und nur auf Handtellergröße erweitertem Muttermund angewandt werden, sofern die Indikation für eine umgehende Geburtsbeendigung besteht. Selbstverständlich kann hierbei auf die Hilfe des *Kristeller*schen Handgriffs nicht verzichtet werden, da die Zugkraft am Vakuumextraktor begrenzt bleiben muß.

Nur bei der Sofort-Extraktion vom Beckenboden führen wir die gesamte VE im Evipan-Orasthin-Durchtrittsrausch durch. Bei den anderen Anwendungsformen wird die Pelotte o h n e N a r k o s e bzw. im Lachgasrausch angelegt und bis zum Einschneiden des kindlichen Kopfes ohne Narkose extrahiert.

Die Anwendung der VE hat seit ihrer Einführung an unserer Klinik im September 1956 an **Häufigkeit** ständig zugenommen und liegt jetzt zwischen 5 und 6% aller Geburten (vgl. Tab. 1). Gleichzeitig ist aber auch die Frequenz der ope-

Tabelle 1

H ä u f i g k e i t s v e r t e i l u n g d e r v e r s c h i e d e n e n o p e r a t i v e n E n t b i n d u n g s a r t e n v o r u n d n a c h E i n f ü h r u n g d e r V a k u u m e x t r a k t i o n

Geburtenzahl Geburtenzeitraum	Gesamtzahl der operativen Entbindungen	operatives Entbindungsverfahren			mütterliche Indikation		protrahierte Geburt		kindliche Indikation	
		Vakuumextraktion	Forzeps	Sektio	VE	Forzeps	VE	Forzeps	VE	Forzeps
4000 Geburten 1952—1956 in ‰	69	—	38	31	—	5	—	14	—	19
1. Tausend 1956/57	83	13 (5)	41	29	2 (2)	9	10 (3)	13	1	19
2. Tausend 1957/58	84	15 (2)	38 (1)	31	3	7	9 (1)	19 (1)	3 (1)	12
3. Tausend 1958	107	28 (10)	37	42	8 (2)	3	9 (7)	14	11 (1)	20
4. Tausend 1958/59	109	51 (5)	30 (3)	28	11	3 (1)	23 (3)	15 (2)	17 (2)	12
500 Geburten bis zum 10. XI. 1959 in ‰	102	60 (6)	18 (2)	24	10	—	18 (4)	8	32 (2)	10 (2)

Die eingeklammerten Zahlen unter „Vakuumextraktion" bzw. „VE" geben die zusätzlichen mißglückten VE-Versuche, diejenigen unter „Forzeps" die zusätzlichen Zangenentbindungen nach vorangegangener VE, sofern der Kopf tiefer trat, an.

rativen Entbindungsverfahren (Sektio, Forzeps und VE zusammengenommen) von 6,9 auf 10,2 bis 10,9% angestiegen. Die Anzahl der Forzepsentbindungen nimmt erst seit dem letzten Jahr merklich ab. Man muß hieraus folgern, daß die VE größtenteils aus erweiterter Indikation durchgeführt wurde und die Zange aus ihrem Anwendungsgebiet nur teilweise verdrängt hat. Das liegt daran, daß auch an unserer Klinik die scharfe Abgrenzung der Indikation zwischen VE und Zange noch nicht endgültig festlag. Die Sektio-Häufigkeit hat in dem Beobachtungszeitraum keine Veränderung erfahren.

Ein Hauptanwendungsgebiet für die VE stellt zweifellos die **mütterliche Indikation** (Präeklampsie, Herzerkrankungen, Lungentuberkulose, Myopie usw.) dar. Hier besteht zum Anlegen des Vakuumextraktors und zur Extraktion ausreichend Zeit. Unter den letzten 2500 Entbindungen führten wir nur noch 7 Zangengeburten aus mütterlicher Indikation durch, davon 3 nach vorangegangener VE.

Fall 1: Bei der 21j. sehr adipösen Erstgebärenden bestand wegen Präeklampsie, sekundärer Wehenschwäche und Febris sub partu (38°) die Indikation zur baldigen Geburtsbeendigung. Da eine Syntocinon-Dauerinfusion ohne Erfolg auf die Wehentätigkeit geblieben war, wurde die mittlere Saugglocke bei vollständigem Muttermund und fest in Beckeneingang stehendem Kopf angelegt (Unterdruck bis 0,6 atü). Dauerzug. Nach 60 Minuten Abnahme des Saugextraktors. Wegen weiteren Anstiegs des Blutdruckes auf 180/110 Entbindung eines geringgradig asphyktischen Knaben durch Forzeps aus Beckenmitte.

Die VE hat auch in diesem Fall ihren Zweck wenigstens teilweise erfüllt, da durch das Tieferziehen des kindlichen Kopfes keine Schwierigkeit mehr für die Zangenentbindung bestand. Das Absinken der Forzeps-Häufigkeit in den letzten Jahren bei mütterlicher Indikation zeigt deutlich, daß die VE auf diesem Anwendungsgebiet als Methode der Wahl anzusprechen ist (vgl. Tab. 1).

Unter der in Tab. 1 aufgeführten Indikationsgruppe **„Protrahierte Geburt"** sind alle Entbindungen zusammengefaßt, bei denen es infolge Wehenschwäche oder geburtsmechanischen Komplikationen, wie Einstellungs- und Haltungs-Anomalien und engem Becken, zum Geburtsstillstand kam. Die Forzepsfrequenz hat sich auf diesem Gebiet kaum verändert, während die VE immer häufiger angewendet wird, aber auch die größte Versagerquote (s. u.) aufweist. Die Zunahme der VE beruht fast ausschließlich auf einer weiter gestellten Indikation bei primärer bzw. sekundärer Wehenschwäche oder Erschöpfung der Mutter. Wie aus Tab. 2 hervorgeht, hält sich die VE-Frequenz

Tabelle 2

Anzahl der Vakuumextraktionen und Zangenentbindungen bei den verschiedenen Ursachen der protrahierten Geburt*)

Ursache der protrahierten Geburt	Forzepsfrequenz vor Einführung der VE	Forzepsfrequenz nach Einführung der VE	Vakuumextraktionsfrequenz (ohne Versager)
Wehenschwäche bzw. Erschöpfung der Mutter	22	18	43
Hintere Hinterhauptslagen und Deflektionslagen	8	9	4
Tiefer Querstand	19	27	5
Enges Becken	18	9	5
Hoher Gradstand, Steißlage	1	2	3
Zusammen:	68	65	60

*) Die Zahlenangaben beziehen sich jeweils auf 4500 hintereinander folgende Entbindungen.

bei den übrigen geburtshilflichen Situationen, die zur protrahierten Geburt führen, in engen Grenzen.

Die Anwendung der VE bei **Einstellungs- und Haltungs-Anomalien** erscheint problematisch. *Malmström* hat sie in seiner ersten Serie von VE nur viermal durchgeführt, einmal ohne jeden Erfolg — der kindliche Kopf mußte wegen drohender Uterusruptur schließlich perforiert werden — und dreimal mit bedingtem Erfolg (Ermöglichung der Zangenoperation). Unsere eigenen Ergebnisse bei Einstellung- und Haltungs-Anomalien sind in Tab. 3 zusammengestellt. Ihre Zahl ist größer als in Tab. 2, weil hier auch jene Fälle mit aufgeführt sind, bei denen die regelwidrige Einstellung nicht die Hauptindikation zur VE abgegeben hat.

Tabelle 3

Ergebnis der Vakuumextraktion bei Einstellungs- und Haltungsanomalien

Einstellung	VE mit Erfolg	VE mit bedingtem Erfolg	VE ohne Erfolg
Hintere Hinterhauptslagen	3	2	4
Vorderhauptslagen	4	0	0
Stirnlagen	0	0	2
Tiefer Querstand	5	0	5
Hoher Gradstand	0	1	1
Zusammen:	12	3	12

Wertet man auch solche Fälle als Erfolg der VE, bei denen der kindliche Kopf durch die VE in eine zangengerechte Position gezogen wurde, dann stehen bei den Einstellungs-Anomalien 15 Erfolge 12 Mißerfolgen gegenüber. Drei von den fünf geglückten VE beim tiefen Querstand betrafen Frühgeburten; nur zweimal konnte ein ausgetragenes Kind durch die VE aus tiefem Querstand entwickelt werden. Ob sich diese Resultate durch Anwendung von Pelotten mit Richtungsknopf (s. o.) verbessern lassen (vgl. *Evelbauer)*, erscheint fraglich. *Dörffler* beobachtete in einem derartigen Fall, daß sich zwar die Pelotte drehte, nicht aber der kindliche Kopf.

In Anbetracht dieser im ganzen doch sehr ungünstigen Ergebnisse der VE bei Einstellungs- und Haltungs-Anomalien sowie beim engen Becken treten wir bei erforderlicher und möglicher operativer Geburtsbeendigung auf vaginalem Wege für eine grundsätzliche Beibehaltung der Zangenentbindung auf diesem Indikationsgebiet ein. Ausnahmsweise kann ein VE-Versuch bei kleinen Kindern durchgeführt werden, desgleichen kann die VE dazu dienen, einen hochstehenden Kopf soweit ins kleine Becken hineinzuziehen, daß eine Zangenoperation möglich wird.

Bei der **intrauterinen Asphyxie** haben wir die VE anfangs nur zögernd angewandt (s. Tab. 1). Mit zunehmendem Vertrauen in die Methode ist hier jedoch ein Wandel eingetreten. Allerdings stehen wir nicht auf dem Standpunkt von *Barben*, der die VE bei der kindlichen Asphyxie obligatorisch angewandt wissen will, weil dem Kind dadurch sowohl Forzeps-Trauma als auch Narkose erspart blieben — zweifellos Nachteile der Forzeps-Entbindung, die aber durch deren größere Schnelligkeit und vor allem Sicherheit im Vergleich zur VE aufgewogen werden. Bei der operativen Behandlung der kindlichen Asphyxie treten wir daher für einen Mittelweg ein: Alle hochgradigen, sich schnell entwickelnden Asphyxien und außerdem solche, die mit geburtsmechanischen Komplikationen vergesellschaftet sind (s. o.), bleiben der Zangenentbin-

dung vorbehalten. Bei den übrigen, leichteren Asphyxieformen dagegen ist die VE die Methode der Wahl. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt auch *Fauvet*. Im allgemeinen wird man heute schon frühzeitig bei einer kindlichen Asphyxie zur VE greifen, und sicherlich ist das ein Grund für die Zunahme der operativen Entbindungshäufigkeit bei kindlicher Asphyxie und für die außerordentlich geringe Mortalität hierbei (s. u.).

Hinsichtlich der **Vorbedingungen** ist die VE der Zangenoperation in zweierlei Beziehung überlegen. Die VE kann nämlich bei noch hochstehendem kindlichem Kopf erfolgen, wenn die Voraussetzungen für eine Zangenentbindung noch nicht gegeben sind. *Malmström* wie auch *Meinrenken* u. *Schieferstein* sehen hierin eine Hauptindikation für die Anlage des Vakuumextraktors. Wir selbst führten die VE bei in Beckeneingang stehendem und zuweilen noch schwerbeweglichem kindlichem Kopf in 29 Fällen durch. Dabei kam es 16mal zu einer erfolgreichen Beendigung der VE, 6mal trat der Kopf tiefer und wurde damit einer Zangenoperation zugänglich. 7 VE hatten keinen Erfolg; hiervon kam es in 3 Fällen später zur Spontangeburt (es handelte sich dabei um unsere ersten VE-Versuche), die übrigen Geburten wurden auf anderem Wege operativ beendet. Daß durch die erfolgreiche Durchführung der VE bei in Beckeneingang stehendem Kopf gelegentlich eine Sektio umgangen werden kann, steht zwar außer Frage, dürfte aber die Ausnahme sein. Der Nutzen der VE bei hochstehendem kindlichem Kopf geht aus folgender Beobachtung hervor:

Fall 2: Bei einer 30j. Zweitgebärenden mit normalen Beckenmaßen kam es im Anschluß an den Blasensprung zum Vorfall der Nabelschnur in 30 cm Länge. Die kindlichen HT sanken sofort unter 60/Min. ab, waren unregelmäßig und kaum zu hören. Die in ein steriles Tuch gewickelte vorgefallene Nabelschnur wurde an dem noch schwerbeweglichen kindlichen Kopf vorbei reponiert — der Muttermund war erst auf Kleinhandtellergröße erweitert. Da sich die HT nicht erholten, wurde die VE als Sofort-Extraktion versucht. Für die Steigerung des Unterdrucks auf 0,8 atü verwendeten wir nur 1 Minute. Trotz zweimaligen Abgleitens der Pelotte gelang die Extraktion eines weiblichen, blaß-asphyktischen Neugeborenen von 3000 g Gewicht und 49 cm Länge in nur 7 Minuten. Das Kind schrie nach den üblichen Wiederbelebungsmaßnahmen nach 10 Minuten kräftig durch. Die Erweiterung des kleinhandtellergroßen Muttermundes bis zur Vollständigkeit erfolgte also in wenigen Minuten. Durch die VE wurde eine Wendung und Extraktion erspart. Voraussetzung für das Gelingen war die leichte Dehnbarkeit des Muttermundes bei einer Zweitgebärenden.

Dieser Fall zeigt außerdem, daß die VE schon bei kleinhandtellergroßem Muttermund begonnen werden kann, also einer weiteren Geburtssituation, bei der eine Zangenentbindung noch nicht in Frage kommt. Im allgemeinen wird man hierfür allerdings nicht wie in diesem Falle die Sofortextraktion, sondern die wehensynchrone Extraktionsart verwenden. Nur in Notfällen ist die Sofortextraktion ratsam. In unserem Beobachtungsgut war der Muttermund zu Beginn der Extraktion 28mal noch nicht vollständig eröffnet. Die VE kann geradezu als Hilfsmaßnahme zur schnelleren Muttermundseröffnung herangezogen werden, da der infolge des Zuges tiefer ins Becken eintretende Kopf direkt für eine Eröffnung des Muttermundes sorgt, und auch indirekt — nämlich durch Druck auf die Zervikalganglien und die damit ausgelöste Intensivierung der Wehentätigkeit — ein rasches Aufgehen des Muttermundes bewirkt. Auf Grund dieser Überlegungen und der schon recht zahlreichen einschlägigen Erfahrungen ist die VE ein besonders wirksames Verfahren zur Behebung der primären bzw. sekundären Wehenschwäche bei hochstehendem Kopf und noch nicht vollständig eröffnetem Muttermund (*Malmström*). Hier besteht eine Erweiterung der Indikation gegenüber der Zangenoperation.

Zu den **Nachteilen der VE** gehört, daß sie nicht in jedem Falle durchführbar ist. Unsere Versagerquote liegt bei 15,4% (= 25 Fälle) und ist — verglichen mit den Literaturangaben — recht hoch. Die meisten Mißerfolge hatten wir in der Anfangszeit, als wir die Methode und ihre Indikationsbreite noch nicht vollständig beherrschten. Unter unseren letzten 75 VE finden sich nur noch 6 Versager. Die Tab. 4 gibt Aufschluß über die Ursachen, die zum Mißlingen der VE geführt haben. In 9 Fällen blieb der Grund unbekannt. Versager treten besonders beim Erlernen der Methode auf. Die geburtshilfliche Situation erfordert in solchen Fällen oft eine schnelle Geburtsbeendigung, so daß vor Ausschöpfung aller Möglichkeiten der VE zum Forzeps gegriffen wird. Bei dem großen Ärztedurchgang einer Universitäts-Frauenklinik ist ein Teil der Mißerfolge hiermit zu erklären.

Tabelle 4

Geburtshilfliche Situationen bzw. Ursachen bei mißglückten Vakuumextraktionen

Ursache	Stand des kindl. Kopfes			zusammen	davon I-Parae
	auf BB	in BM	in BE		
Tiefer Querstand	5	—	—	5	5
Hintere Hinterhauptslagen und Deflektionslagen	0	4	2	6	6
Enges Becken	1	1	0	2	2
Hoher Gradstand	0	0	1	1	1
Apparatur undicht	1	1	0	2	2
Ursache unbekannt	2	3	4	9	7
Zusammen:	9	9	7	25	23

In 10 Fällen führte die VE zu einem Tiefertreten des kindlichen Kopfes, wodurch eine Zangenentbindung (7 Fälle) bzw. eine Spontangeburt unter Mithilfe des *Kristeller*schen Handgriffes ermöglicht wurde. Es handelte sich dabei zweimal um Deflektionslagen; in vier weiteren Fällen hatte der aus Beckeneingang heruntergezogene kindliche Kopf die 2. Drehung nicht ausgeführt, so daß es zum Querstand in Beckenmitte bzw. auf Beckenboden kam.

Die mit dem operativen Vorgehen bei der VE direkt in Verbindung stehende mütterliche Morbidität ist gering. Größere Zerreißungen und Dammrisse III. Grades entstanden in keinem Falle. Dammrisse I. und II. Grades traten 12mal, Scheiden- bzw. Labienrisse 6mal auf. Zur Vermeidung einer zusätzlichen Belastung an der Saugglocke infolge Weichteilwiderständen wurde 113mal eine Episiotomie angelegt (vgl. *Meinrenken* u. *Schieferstein*, *Roloff*). Nur einmal entstand bei einer I-Para ein Muttermundsriß von 4 cm Länge nach einer Sofortextraktion (Extraktionsdauer 8 Minuten) wegen intrauteriner Asphyxie bei handtellergroßem Muttermund. Nach Dauerextraktion von Beckeneingang wegen schlechter Herztöne über einen Zeitraum von 50 Minuten und anschließender Sofortextraktion kam es bei einer Zweitgebärenden zur inkompletten Symphysenruptur, die unter konservativer Behandlung innerhalb von 4 Wochen ausheilte.

Ein **mütterlicher Todesfall** trat im Wochenbett 5 Tage p.p. bei einer 28j. Erstgebärenden infolge eines therapieresistenten paralytischen Ileus auf. Wegen eines protrahierten, fieberhaften Geburtsverlaufes hatte ein erfolgloser VE-Versuch

(Dauerzug 60 Minuten) stattgefunden. Später wurde die Patientin durch Sektio entbunden. Man muß an einen Zusammenhang zwischen dem Exitus der Mutter und der VE (Infektion!) denken.

Ein Häufigkeitsvergleich der **Nachgeburts- und Wochenbettkomplikationen** zwischen 3208 unausgelesenen Geburten der Jahre 1954—1957 (s. *Thomascheck*) und unseren VE-Geburten ergibt eine bei letzteren in jeder Hinsicht höhere, ungereinigte Morbidität (Tab. 5).

Tabelle 5

Komplikationen während der Nachgeburtsperiode und im Wochenbett

Komplikationen	nach Vakuumextraktionen Fallzahl	Prozentsatz	nach 3208 Geburten der Jahre 1954—1957
A) Nachgeburtsperiode			
1. Blutungen zwischen 250 u. 500 ccm	25	16,6%	7,0%
2. Blutungen über 500 ccm	11	6,9%	2,5%
3. Manuelle Lösungen, Kürettagen, sonstige Störungen	16	10,0%	5,3%
B) Wochenbett			
4. Fieber über 38° *)	25	16,6%	6,3%
5. Verzögerte Rückbildung	25	16,6%	9,2%
6. Thrombophlebitis	4	2,5%	0,4%

*) Eintägige Fieberanstiege inbegriffen.

Wenngleich die erhöhte Morbidität während der Nachgeburtsperiode und im Wochenbett in vielen Fällen dem gestörten Geburtsablauf, der die Indikation zur VE abgab, eher zur Last zu legen sein wird als der Vakuumextraktion selbst, so zweifeln wir andererseits nicht daran, daß z. B. die erhöhte Blutungsneigung in der Nachgeburtsperiode nach einer VE häufig mit der vorangegangenen Ausführung des *Kristeller*schen Handgriffes in Zusammenhang steht. Desgleichen ist es naheliegend anzunehmen, daß ein Teil der Fieberzustände im Wochenbett ursächlich auf die VE zurückgeht, die ja als vaginaler Eingriff, insbesondere bei höherstehendem Kopf, eine zusätzliche Infektionsquelle abgibt. Die hohe mütterliche Morbidität nach Vakuumextraktionen in der Nachgeburts- und Wochenbettperiode weist auf die Notwendigkeit hin, bei der Indikationsstellung zur VE nach ebenso strengen Maßstäben zu verfahren wie bei anderen geburtshilflichen Operationen.

Die VE wurde 5mal bei abgestorbenem Foet durchgeführt. Von den **Neugeborenen starben** während des perinatalen Zeitraumes zwei, das erste an multiplen Mißbildungen, das andere — eine Frügeburt M VII von 39 cm Länge und 1330 g Gewicht — drei Tage p.p. Wegen Asphyxie war hier die VE bei in Beckenmitte stehendem Kopf und schräg verlaufender Pfeilnaht erfolgt. Die Obduktion ergab eine Hirnblutung aus der V. terminalis. Es ist nicht zu entscheiden, ob diese Blutung als Ursache der Asphyxie oder als Folgeerscheinung der VE anzusprechen ist. Über ähnliche Fälle berichteten *Malmström* und auch *Scheele*. Diese Beobachtungen berechtigen zu einigem Zweifel an der allgemein geäußerten Ansicht, daß die VE quoad vitam „völlig" ungefährlich sei. Vor Fällung eines endgültigen Urteils in dieser Frage wird man weitere Erfahrungsberichte abwarten müssen.



Abb. 3: Vakuumextraktions-Geschwulst mit gröberen Exkorationen (innerhalb von 4 Tagen abgeheilt).

Die übrigen mit der VE in Zusammenhang stehenden **Schädigungen des Kindes** sind fast ausnahmslos unerheblich. Hautabschürfungen bzw. Exkoriationen größeren Ausmaßes an der Pelottenhaftstelle (s. Abb. 3) sind sehr viel seltener geworden, seit wir uns an die Vorschrift halten, keine Extraktion über die Dauer von 40 Minuten auszudehnen *(Finkbeiner)*. Verletzungen, die zur Narbenbildung führen (s. o.), treten seitdem nicht mehr auf. Eine Alopezie haben wir in keinem Falle beobachtet. In 8 Fällen kam es während des postpartalen Verlaufs zur Ausbildung von Kephalhämatomen (= 5%), also in etwa derselben Häufigkeit wie bei Spontangeburten.

Diskussion

Wie schon eingangs betont, besteht über das Indikationsgebiet der VE noch keine Einigkeit. Während z. B. *Rossell* u. *Champod* eine VE nur durchführen, wenn der kindliche Kopf bereits auf dem Beckenboden steht, sind *Malmström, Dörffler* und *wir* selbst der Ansicht, daß gerade bei noch in Beckeneingang stehendem Kopf die VE bei gegebener und strenger Indikation allen anderen geburtshilflichen Maßnahmen überlegen sein kann. Einige Geburtshelfer, unter ihnen *v. Appen, Barben* u. *Kastendieck* wie auch *Evelbauer,* vertreten die Ansicht, daß die Zangenentbindung durch die Einführung der VE praktisch überflüssig geworden sei. Andere dagegen — vor allem *Fauvet* — betonen, daß das Indikationsgebiet der VE mehr demjenigen der Kopfschwartenzange als dem des Forzeps entspricht. Nach unserer Ansicht liegt das Indikationsgebiet in der Mitte zwischen diesen beiden Anschauungen.

Auf Grund unserer Erfahrungen an 162 VE empfehlen wir die Befolgung nachstehender **Richtlinien:**

1. Hauptindikationsgebiete für die VE sind Erkrankungen der Mutter, primäre und sekundäre Wehenschwäche, insbesondere bei noch höher stehendem Kopf, und leichte Formen der kindlichen Asphyxie.

2. Liegt bei Haltungs- oder Einstellungsanomalien bzw. bei engem Becken eine operative Entbindungsnotwendigkeit vor, so ist die Zangenoperation bzw. die Sectio abdominalis nach wie vor die Methode der Wahl (Frühgeburten ausgenommen). Das gleiche gilt für jede akut auftretende Asphyxie des Kindes, es sei denn, der kindliche Kopf stehe bereits auf Beckenboden. Bei in Beckeneingang stehendem Kopf kann bei manchem dieser Fälle ein VE-Versuch zur Vermeidung der hohen Zange mit dem Ziel unternommen werden, den Kopf in eine für die Zangenoperation günstigere Position herunterzuziehen. Steht jedoch eine Sectio abdominalis zur Diskussion, dann unterläßt man besser wegen der Infektionsgefahr den Versuch einer VE.

3. Eine VE am Steiß ist wegen der größeren Vulnerabilität der kindlichen Haut am Gesäß nicht ratsam.

4. Bei der Wahl zwischen Forzeps und VE ist letzterer im Zweifelsfalle der Vorzug zu geben. Bei allen eiligen Notfällen dagegen ist die Zangenentbindung wegen ihrer schnelleren und sicheren Durchführbarkeit der VE überlegen.

Schrifttum: v. Appen: Geburtsh. Frauenheilk., 18 (1958), S. 82. — Barben, H. P.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 1155. — Dörffler, P.: Med. Klin., 54 (1959), S. 1234. — Evelbauer, K.: Geburtsh. Frauenheilk., 16 (1956), S. 223; Fortschr. Med., 76 (1958), S. 553. — Finkbeiner, H.: Geburtsh. Frauenheilk., 18 (1958), S. 84. — Fauvet, E.: Geburtsh. Frauenheilk., 18 (1958), S. 82. — Fauvet, E. u. Scheele, R.: ebenda, 16 (1956), S. 231. — Malmström, T.: Acta Obstet. Gynec. Scand. 33, Suppl. 4 (1954) u. 36, Suppl. 3 (1957). — Meinrenken, H. u. Schieferstein: Geburtsh. Frauenheilk., 17 (1957), S. 1086. — Roloff, H. E.: ebenda, 19 (1959), S. 274. — Rossboth, W.: Wien. med. Wschr., 109 (1959), S. 252. — Rossel, G. u. Champod, Y.: Gynaecologia, 146 (1958), S. 301. — Scheele, R.: Geburtsh. Frauenheilk., 18 (1958), S. 191. — Thomascheck, G.: im Druck.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. J. Hammerstein, Universitäts-Frauenklinik der F. U. Berlin, Berlin-Charlottenburg, Pulstr. 4—14.

DK 618.5 - 089.888.2/.3

Aus dem Pathologischen Institut (Chefarzt: Dr. med. *C. J. Lüders*) und der Inneren Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. med. *W. D. Germer*) des Städt. Wenckebach-Krankenhauses, Berlin-Tempelhof

Über Knochenmarkinsuffizienz bei generalisierter Tuberkulose

von KLAUS ENGELBART und REINHART KANTHER

Zusammenfassung: An Hand der Beobachtung von sechs Patienten im Alter zwischen 54 und 86 Jahren, die an einer generalisierten Tuberkulose unter dem klinischen Bilde einer Hämoblastose erkrankt waren, wird die Frage der Pathogenese der Knochenmarkinsuffizienz erörtert. Die erhobenen Befunde werden der „myeloischen Insuffizienz" *(Hoff)* hinzugerechnet, wobei es in 4 Fällen zum Nachweis myeloblastischer Markmetaplasie und leukämoider Zellausschwemmung kam. Es wird die Auffassung vertreten, daß bei Vorhandensein einer latenten Markinsuffizienz zusätzliche Noxen, wie in diesen Fällen der tuberkulöse Infekt, eine Entwicklungs- und Reifungsstörung insbesondere der Granulopoese zustande kommen lassen. Die Zellentwicklung kann derartig gestört sein, daß eine leukämoide Markmetaplasie sowie auch die Ausschwemmung dieser frustran regenerierten Zellen resultiert. Die Diagnose einer akuten Leukämie sollte deshalb mehr als bisher zugunsten derartiger leukämoider Reaktionen eingeschränkt werden.

Summary: Based on the observation of six patients between the ages of 54 and 86 years who had been struck by generalized tuberculosis under the clinical aspect of haemoblastosis, the problem of the pathogenesis of bone-marrow insufficiency is discussed. The results found are added to the "myeloid insufficiency" (Hoff) whereby it was possible in four cases to make a diagnosis of myeloblastic marrow metaplasia and leukaemoid cell wash-out. The opinion is voiced that, during the presence of latent marrow insufficiency, additional diseases, such as tuberculous infection in the cases at hand, may cause a development- and maturity-disturbance, especially of granulopoesis. Cell development may be disturbed to such an extent that a leukaemoid marrow metaplasia as well as the wash-out of these vaguely regenerated cells results. The diagnosis of acute leukemia should therefore be limited more than until now in favour of such leukaemoid reactions.

Résumé: A la lumière de l'observation de six malades entre 54 et 86 ans qui souffraient d'une tuberculose généralisée sous le tableau clinique d'une hémoblastose, les auteurs traitent de la question de la pathogénèse de l'insuffisance de la moëlle épinière. Les constatations qu'ils ont faites sont portées au compte de l'« insuffisance myéloïde » *(Hoff)*, et dans 4 cas ils aboutirent à la constatation d'une métaplasie médullaire myéloblastique et d'une élimination cellulaire leucémoïde. Ils sont d'avis que, dans le cas de la présence d'une insuffisance médullaire latente, des lésions complémentaires, comme en pareils cas l'infection tuberculeuse, déterminent l'apparition d'une perturbation du développement et de la maturation, en particulier de la granulopoïèse. La cytogénèse peut être perturbée à un point qu'il en résulte une métaplasie médullaire leucémoïde de même qu'également l'élimination de ces cellules régénérées de façon factice. Le diagnostic d'une leucémie aiguë devrait, pour cette raison, être limité plus qu'auparavant au profit de semblables réactions leucémoïdes.

Die Aufklärung schwerer akuter Knochenmarkinsuffizienzen, oft unter dem Bilde einer akuten Leukämie, bereitet dem Kliniker besonders hinsichtlich der Pathogenese erhebliche Schwierigkeiten. So beobachteten wir in den letzten Jahren bei 6 Pat. im Alter zwischen 54 und 86 Jahren schwere Erkrankungen von Knochenmarkinsuffizienz — z. T. als akute Leukämie angesprochen —, bei denen überraschend durch die Sektion eine generalisierte Tuberkulose aufgedeckt wurde. — Trotz eingehender Diskussion im älteren und auch neueren Schrifttum scheinen uns die pathogenetischen Zusammenhänge, die zu derartigen Krankheitsbildern führen, erneut mitteilenswert. Sie gehören zum Formenkreis der „myeloischen Insuffizienz" *(Hoff)* und zum Fragenkomplex der akuten Leukämie, deren Diagnose als „echte" Leukämie u. E. nur selten gerechtfertigt ist.

Unter dem **Begriff der „myeloischen Insuffizienz"** faßt *Hoff* die Agranulozytose, hämorrhagische Aleukie, aplastische Anämie, Panmyelophthise und schließlich die leukämoide Reaktion als verschiedene Erscheinungsformen resp. Stadien ein und derselben Erkrankung zusammen („Phasenwechsel").

Was die **Definition der akuten Leukämie** betrifft, so stellten *Stodtmeister* und *Büchmann* die seltene Myeloblasten-Reaktion in der Endphase der Panmyelophthise als eine „frustrane kompensatorische Myeloblastose" der „echten" leukämischen Myeloblastose gegenüber. Im Sinne einer solchen Reaktion ist auch die Myeloblastenausschwemmung am Ende der chronischen Myelose aufzufassen.

Naegeli bezeichnet als leukämoide Reaktion eine hochgradige Vermehrung der Leukozyten mit Auftreten unreifer Zellen, also Knochenmarkzellen im Blut. Infektionen, Sepsis und Verdrängungserscheinungen im Knochenmark können dabei ursächlich eine Rolle spielen. — Sein Schüler *Rohr* konnte zeigen, daß bei einer solchen leukämoiden Reaktion immer extramedulläre Blutbildungsherde in Leber, Milz und Lymphknoten vorkommen; er postulierte sogar bei jeder Leukozytose mit unreifen Zellen im Blut das Vorhandensein einer extramedullären Myelopoese.

Das sichere Kriterium zur Unterscheidung der echten Leukämie von einer leukämoiden Reaktion sah *Naegeli* im Hiatus leucaemicus und dem Auftreten von Paramyeloblasten im Blut. Leukämoide Reaktionen dagegen sollen immer im Rahmen normaler Zellbildung bleiben.

Auch nach anderen Hämatologen wie *Schulten, Schoen* und *Tischendorf* sowie *Heilmeyer* und *Begemann* liegt zumal beim Vorhandensein von Para- resp. Mikromyeloblasten eine akute Leukämie vor. Da diese Entdifferenzierung (Anaplasie) der Vorstufe derart extrem sein kann, daß die Zugehörigkeit der einzelnen Zellen zum myeloischen oder lymphatischen resp. retikulohistiozytären System nicht nachzuweisen ist, empfahl *Rohr* in letzter Zeit für die Zellen der sog. unreifzelligen Leukosen (akute Leukosen) „die nichts präjudizierende Bezeichnung Paraleukoblast". Es bleibe dann der Gesamtbeurteilung des klinischen Bildes sowie der pathologischen Anatomie und Histologie vorbehalten, ihre Einordnung vorzunehmen. Somit wird allgemein zugegeben, daß die Differentialdiagnose allein auf Grund des Blut- und Sternalbefundes nicht selten schwierig ist und das klinische Gesamtbild entscheiden müsse.

Ebenso lassen sich nach Meinung der Pathologen *Rotter* und *Büngeler* „... in morphologischer Hinsicht (anatomisch, histologisch, zytologisch) zwischen ‚Reaktionen' und den ‚echten Leukämien im eigentlichen Sinne' keine scharfen Grenzen ziehen ...". Bei leukämoiden Reaktionen ist die Generalisierung des Prozesses in der Regel wohl weit weniger ausgeprägt. Sie sind auch im Gegensatz zu echten Leukämien grundsätzlich reversibel, und ihre extraossären myeloiden Herde sind im Rahmen des retikulohistiozytären Systems (RHS) gewöhnlich auf Leber und Milz beschränkt. Besonders bei infektiöstoxisch bedingten Myelopathien kommen „... gelegentlich alle zum Formenkreis der myeloischen Insuffizienz gehörenden Krankheitsbilder vor, auch solche mit extraossärer myeloider Metaplasie, mit schwersten leukämoiden Reaktionen, akuten Leukämien und Polyzythämien, wie z. B. bei der akuten generalisierten Tuberkulose" *(Rotter* und *Büngeler).*

In diesen Formenkreis der Knochenmarkinsuffizienz möchten wir auch die von uns beobachteten Fälle einreihen.

Kasuistik

Fall 1: *Max H.*, 64 J., Krbl. Nr. 6165/54 (stat. 14. 12. 1954 bis 25. 4. 1955 †). Seit 1952 wegen Atemnot und Schwäche in ärztlicher Behandlung. August 1953 andernorts stat. Behandlung wegen Rheumatismus und Anämie mit Bluttransfusionen. Oktober 1953 und September 1954 erneute stat. Behandlung mit Bluttransfusionen.

Hiesige Krhs.-Aufn. mit Anämie von 27% Hb u. 1,46 Mill. Ery, 3500 Leuko und 23 000 Thromboz. Leber 1½ Qf., keine Milz, keine Lymphknoten, keine Temp.

Sternalpunktion: Zeichen diffuser toxischer Schädigung der Erythro-, Granulo- und Thrombopoese. — Trotz fast täglich Bluttransfusionen und Substitutionstherapie zunehmende Kachexie, Haut- und Schleimhautblutungen sowie subsept. Temp. Exitus letalis unter dem Bilde der Knochenmarkinsuffizienz.

Sektionsdiagnose (Auszug, S. Nr. 170/55): In Schüben verlaufende Miliar-Tbc der Leber, geringere der Milz und Nieren, ausgehend von exazerbierter, teilweise verkäsender Lymphknoten-Tbc der peripankreatischen, perigastrischen, paraaortalen und paratrachealen Gruppen. Zeichen toxischer Marksperre mit roter Hyperplasie des Femurschaftmarkes, geringere des Wirbelkörper- und Sternalmarkes. Histologisch in den Lymphknoten größere und kleinere, z. T. konfluierende Nekroseherde mit Zellschutt und randständig schmalem Saum aus Epitheloidzellen ohne Riesenzellen. In den Knoten der Leber, Milz und Nieren derselbe Aufbau wie bei vorwiegend areaktiver Form der Tbc. Im zellreichen Sternal- und Femurschaftmark Blutbildung wie bei toxischem Reizmark.

Fall 2: *Marie Sch.*, 61 J., Krbl. Nr. 3409/55 (stat. 15. 8. 1955 bis 11. 10. 1955 †). Bis 1952 15 Jahre lang als Spritzlackiererin tätig gewesen. Seit Juli 1954 Lymphknotenschwellungen der re. Halspartie mit Abszedierung, andernorts exzidiert. Januar 1955 erneute Fistelung, Nachweis von Tbc-Baz. im Fistelsekret und Streptomycin-Behandlung; wegen thrombozytopenischer Magen-Darm-Blutungen Annahme einer Blutsystemerkrankung.

Hiesige Krhs.-Aufn. wegen erneuter fistulöser Lymphknotenschwellung der re. Halspartie, Temp. bis 39°, Nachtschweiß. Keine sonstigen Lymphknoten, Leber und Milz nicht vergr., Thoraxdurchl.: Lungen und Mediastinum o. B.; Anämie von 46% Hb und 2,39 Mill. Ery, 2400 Leuko und 14 300 Thromboz. Nach Rö.-Bestr. und Streptomycin Probeexzision aus der Abszeßwand der re. Halspartie: Granulationsgewebe mit vielen Fremdkörperriesenzellen, zahlreichen Lymphozyten, auch Epitheloidzellen sowie vereinzelt *Langhans*schen Riesenzellen. Diagnose: Weitgehend vernarbte chron. Lymphknoten-Tbc. Wiederholt kein Tbc-Baz.-Nachweis. Sternalpunktion: Hypoplastisches Mark mit reichlich Paramyeloblasten, die sehr unreif, stammzellig erscheinen und die anderen Markelemente weitgehend verdrängen. — Trotz intensiver Behandlung mit Rö.-Bestr., Streptomycin u. a. Antibiotika, Vitaminen, Hämostyptika und Bluttransfusionen Exitus letalis unter dem Bilde zunehmender Knochenmarkinsuffizienz mit Blutungen des Magen-, Darm- und Urogenitaltraktes, des Mundes und Rachens sowie der Haut.

Sektionsdiagnose (Auszug, S. Nr. 462/55): Generalisierte Lymphknoten-Tbc: Teilweise verkalkte und frisch käsig exazerbierte Tbc der mesenterialen, peripankreatischen, perigastrischen und supraklavikulären Lymphknoten, geringere der anthrakotisch indurierten paratrachealen Gruppen; teilweise erweichte Konglomerat-Tbc der Milz, verschieden alte miliare Streuherde der Leber. Petechiale und flächenhafte Blutungen der Haut, Schleimhäute und inneren Organe. Hyperplasie des Femurschaft- und Sternalmarkes. Histologisch in der Leber verschieden große Knötchen, zentral nur selten verkäst, mit einem Wall aus Epitheloidzellen, Lymphozyten und einigen *Langhans*schen Riesenzellen. In den Herden der Milz zentrale, z. T. konfluierende Verkäsungen mit Saum aus Epitheloidzellen und Lymphozyten. Knochenmark zellreich, vorwiegend aus unreifen Zellen der weißen Reihe (Stammzellen und Paraformen) bestehend; Erythro- und Thrombopoese stark eingeschränkt.

Fall 3: *Christian B.*, 86 J., Krbl. Nr. 2018/58 (stat. 19. 6. 1958 bis 7. 8. 1958 †). Seit zwei Jahren Völlegefühl im Leib und zunehmende Schwäche; bis dahin nicht ernstlich krank.

Hiesige Krhs.-Aufn. mit Meteorismus, nicht abgrenzbarem abd. Tastbefund, 80% Hb und 3,85 Mill. Ery, 95 000 Leuko mit 87% „Lymphoidozyten" *(Pappenheim)* sowie *Gumprecht*schen Kernschatten. Senkung 68/98 mm, keine Temp., keine Lymphknoten. Thoraxdurchl. ohne Anhalt für akt. spez. Prozeß oder mediastinale Veränderung. Sternalpunktion wurde des hohen Alters wegen unterlassen. Leukozytenanstieg bis 143 000. — Unter Herz- und Kreislaufbehandlung sowie Palliativa Exitus letalis infolge marantischer Schwäche.

Sektionsdiagnose (Auszug, S. Nr. 448/58): Subakute Miliar-Tbc der Leber und Milz bei käsig exazerbierter Tbc der paraaortalen und retroperitonealen Lymphknoten (keine weiteren Tbc-Streuquellen auffindbar). Präterminale toxische „Mikromyeloblastenleukämie" mit Infiltration der Leber und Milz; rote Hyperplasie des Femurschaftmarkes. Histologisch in den Lymphknoten ausgedehnte frischere und ältere käsige Nekrosen mit Epitheloidzellen und *Langhans*schen Riesenzellen. In den *Glisson*schen Feldern und Kapillaren der Leber dicht gesäte lymphozytenähnliche Zellen mit variablen Kernformen, die als „Mikromyeloblasten" gedeutet werden; daneben frisch käsige sowie ältere zellreiche Granulome mit schmalem Epitheloidzellsaum. Auch in der Milz ältere und frischere Tuberkel neben areaktiven Nekroseherden sowie in der Pulpa zahlreiche anologe „Mikromyeloblasten"-Infiltrate. Ebenso im Knochenmark überwiegend mikromyeloblastäre Zellelemente.

Fall 4: *Kurt L.*, 69 J., Krbl. Nr. 1993/58 (stat. 18. 6. 1958 bis 19. 7. 1958 †). 1952 wegen Gelbsucht acht Wochen zu Haus gelegen. 1956 bei einer Begutachtung nach einem Verkehrsunfall Feststellung einer Anämie von 59% Hb und Leukopenie von 2800 sowie eines Leberschadens (Takata 40 mg%). März/Mai 1957 erste hiesige Krhs.-Behandlung wegen aplastischer Anämie (48% Hb und 2,36 Mill. Ery, 2000 Leuko sowie 10 000 Thromboz.) mit einem sog. leeren Mark bei Sternalpunktion und einer histolog. verifizierten chron., verkäsenden Lymphknoten-Tbc walnußgroß supraklavikulär re. und axillär li. sowie einer Lebervergr. mit extr. path. Labilitätsproben und Serum-Eiw.-Kurve. Thoraxdurchl.: Einzelne indurierte Herde im re. Oberfeld und Kalkherde im re. Hilus ohne Anhalt für Aktivität. Behandlung mit Bluttransfusionen, Hämostyptika, Leberextr., Eisen und Streptomycin unter Lebersubstitution. Mai/Juni 1957 erneute stat. Behandlung und danach zweimalige stat. chir. Behandlung wegen Schweißdrüsenabszesses, Nackenkarbunkel und Halsphlegmone li. Dez. 1957/Februar

1958 wieder stat. intern. Behandlung: Anämie von 52% Hb, Leukopenie von 1500 und Thrombopenie von 28 000. Im Sternalpunktat jetzt mehr zelluläre Bestandteile und retikuläre resp. stammzellige Elemente. Leber 4 Qf., etwas Aszites, Thoraxdurchl. unverändert ohne Anhalt für floride Tbc.

Letzte hiesige Krhs.-Aufn. mit Temp. bis 39°, Halslymphknoten unverändert narbig, Pleuraerguß li. (hämorrhagisch, keine Tbc-Baz.), Meteorismus, Aszites, Durchfällen, Anämie von 45% Hb bei Leuko- und Thrombozytopenie, Haut- und Schleimhautblutungen. Sternalpunktion: Weitgehende Verdrängung der Erythro-, Granulo- und Thrombopoese durch exzessive Vermehrung von stammzelligen Elementen polymorpher Art. Probeexzision aus einem Halslymphknoten: Ausgedehnte nekrotische Bezirke, umgeben von einem Granulationsgewebe aus Epitheloid- und *Langhans*schen Riesenzellen. Diagnose: Verkäsende Lymphknoten-Tbc. — Nach vorübergehender Besserung durch Bluttransfusionen, Streptomycin u. a. Antibiotika Exitus letalis unter dem Bilde einer plötzlich aufgetretenen tiefen Bewußtlosigkeit infolge massiver Hirnblutung.

Sektionsdiagnose (Auszug, S. Nr. 402/58): Käsig exazerbierte und konfluierte Mesenteriallymphknoten-Tbc, teilweise verkäsende Tbc paraaortaler und bifurkaler Lymphknoten, stärkere der rechtss. oberen zervikalen Lymphknoten sowie kleinknotige Peritoneal-Tbc. In Schüben verlaufende Miliar-Tbc von Leber und Milz, hämatogene miliar-nodöse doppels. tbk. Pleuritis. Allgemeine Anämie. Rote Hyperplasie des Femurschaft- und Sternalmarkes. Zeichen hämorrhagischer Diathese, Hirnmassenblutung im li. großen Marklager mit Einbruch in die Seitenventrikel und sekundärer Subarachnoidalblutung. Histologisch in Leber und Milz verschieden alte Knötchen, teils verkäst, teils zentral vernarbt, mit umgebendem Granulationsgewebe aus Epitheloid- und *Langhans*schen Riesenzellen, neben kleinen frischen Tuberkeln. In den Lymphknoten größere ältere Konglomerattuberkel, teils verkäst, teils hyalinisiert, neben frisch käsiger und granulärer Exazerbation. Keine Knochenmark-Histologie.

Fall 5: *Elisabeth N.*, 66 J., Krbl. Nr. 8335/58 (stat. 21. 2. 1959 bis 27. 4. 1959) u. 1314/59 (stat. 18. 5. 1959 bis 21. 5. 1959 †). Drei Wochen vor der ersten Krhs.-Einweisung Stomatitis und Feststellung einer Agranulozytose ohne Vorerkrankungen.

Bei Krhs.-Aufn. 57% Hb und 2,91 Mill. Ery, 8500 Leuko mit 63% Paramyeloblasten, 28 000 Thromboz., Leber und Milz nicht vergr., keine Lymphknoten. Thoraxdurchl. ohne Anhalt für akt. spez. Prozeß und ohne mediastinale Veränderung. Sternalpunktion: Polymorphe paramyeloblastäre Metaplasie mit völliger Verdrängung der anderen Markelemente. — Unter Prednisolon Leukozytose bis 123 000 und durch Endoxan Reduzierung. Nach Bluttransfusionen, Vitaminen und Antibiotika 77% Hb und 1050 Leuko (4 Paramyelobl., 32 Stabk., 56 Segm., 4 Mon.).

Bei erneuter Krhs.-Aufn. 3 Wochen später in sehr schlechtem AZ.: 46% Hb und 2,59 Mill. Ery, 2000 Leuko. Nach 3 Tagen Exitus letalis.

Sektionsdiagnose (Auszug, S. Nr. 301/59): Ausgedehnt verkäsende, exazerbierte, z. T. grobknotige Lymphknoten-Tbc, besonders der peripankreatischen, perigastrischen, der rechtsseitig paratrachealen und paraaortalen Gruppen. Foudroyant fortschreitende kleinkavernöse Konglomerat-Tbc des 1. und 3. li. Oberlappensegmentes, geringere des re. Spitzengebietes, bronchogene Streuherde in bd. Unterlappen und im re. Mittellappen mit käsiger Bronchitis. In Schüben verlaufende Miliar-Tbc der Lungen, Leber, Milz und Nieren. Kachexie und Anämie; gemischtes Femurschaftmark. Histologisch in den Lymphknoten ausgedehnte Nekroseherde mit peripher gelegenen Zelltrümmern und einem Wall aus Epitheloidzellen und Lymphozyten; vereinzelte Intimatuberkel. In der Leber zentral verkäste Knoten mit schmalem Saum aus Epitheloidzellen, Lymphozyten und Riesenzellen neben zellreicheren Granulomen. In dem eher zellarmen Femurschaftmark überwiegend myeloblastäre Elemente.

Fall 6: *Max B*, 54 J., Krbl. Nr. 1824/59 (stat. 5. 6. 1959 bis 15. 7. 1959 †). Habe 1943 durch Milchtrinken *Bang*sche Krankheit akquiriert (Infektions-Krhs. Berlin-Steglitz). Beschwerdefrei bis vor drei Jahren. Seither alljährlich im Frühjahr fieberhafte Zustände über einige Wochen. Jetzt seit 3 Wochen kontinuierliches Fieber bis 40°, kein Schüttelfrost.

Bei Krhs.-Aufn. 70% Hb u. 8 600 Leuko (6 Stab, 74 Segm, 19 Lymph, 1 Mon), Senkung 60/100 mm, Takata 50 mg%, Thymol +, Serum-Elektrophorese: bei 7,2 g% Ges.-Eiw. 37, 88 rel.% gamma-Globulin. Kompl.-Bindungsreakt. und Aggl.-Test auf *Bang* neg., ebenso *Gruber-Widal* auf Typhus und Paratyphus sowie dreimalige arterielle und venöse Blutkulturen neg.; Leber vergr., Milz palpabel, keine Lymphknoten, Thoraxdurchl.: Kleinste Indurationsherde im 2. ICR re. sowie Kalkherde im li. Hilus. Kein Anhalt für Aktivität. Laparoskopie: Auf der leicht vergr. Leber von glatter Oberfläche mehrere stecknadelkopfgr., gelbl. scharf abgegrenzte Knötchen. Milz vergr. Histologie des Leberpunktates (aus dem das Knötchen leider herausfiel) ergab umgrenzende unspez. Schwellung des Parenchyms ohne Umbau. Sternalpunktion: Plasmazelluläre Reaktion regelrechter plasmazellulärer Retikulumzellen mit mäßiger Verdrängung der Erythro- und Granulopoese; insbes. keine Tu-Zellen und keine *Sternberg*schen Riesenzellen. Kontrolldurchl.: Erhebliche Vergr. bd. Hili, besonders li. fast faustgr. Tumor und deutl. Verbreiterung des oberen Mediastinums. — Trotz Mikrotransfusionen, Gabe von Prednisolon und Streptomycin Persistenz der Temp., weiteres Absinken der Leuko auf 650, endlicher Nachweis von Tbk-Baz. im Sputum. In zunehmender Somnolenz Exitus letalis.

Sektionsdiagnose (Auszug, S. Nr. 415/59): Grobknotige, überwiegend frisch-käsig exazerbierte Lymphknoten-Tbk bds. paratracheal, bifurkal und der Hili; verkäsende Tbk bronchopulmonaler Lymphknoten bes. li. mit Einbruch in den 6. Segmentbronchus, streifenförmige Atelektase und kleinknotige Aspirations-Tbk; abgekapselte altkäsige, teilw. frisch exazerbierte Reinfekte der paravertebralen Oberlappenabschnitte re. sowie in Schüben verlaufende miliare Streuherde in Leber und Milz. Toxische rote Hyperplasie des Femurschaft- und Sternalmarkes. Histologisch in Lungen und Lymphknoten konfluierende käsige Tuberkel mit schmalem Saum aus Epitheloidzellen und Lymphozyten. In Leber und Milz kleine zentral verkäste Tuberkel mit einem breiten Wall aus Epitheloidzellen, Lymphozyten und Riesenzellen vom *Langhans*schen Typ. Knochenmark zellreich mit verminderter Erythro- und Thrombopoese sowie Vermehrung der plasmazellulären und stammzelligen Elemente.

Diskussion

Über Reaktionen des hämatopoetischen Systems im Rahmen einer generalisierten Tuberkulose (Miliartuberkulose, Sepsis tuberculosa acutissima, Typhobacillose *Landouzy*, areaktive generalisierte Tuberkulose) liegen bereits zahlreiche Mitteilungen vor. Es handelt sich dabei vorwiegend um leukämoide Reaktionen[1]) neben Agranulozytosen[2]), Panmyelopathien[3]) und anderen Formen der Knochenmarkinsuffizienz, wie aplastischen Anämien *(Fernandez-Cruz et al., Kernohan, Leitner)*, hämolytischen Anämien *(Lindeboom)*, hämorrhagischen Diathesen *(Lapp, Siegmund, Stefko)*, Polyzythämien *(Hirschfeld, Lederer, Rennen)* und Bildern perniziosiformer Anämien[4]).

Die Diagnose der Tuberkulose konnte infolge dieser klinischen Symptomatik meist erst durch den Pathologen gestellt werden.

Es erhebt sich die Frage, ob und wieweit Tuberkulose und Knochenmarkinsuffizienz zueinander in Beziehung stehen: Zweifellos liegt hier ein kausaler Zusammenhang vor. Schwierig erscheint es uns dagegen, einer der Erkrankungen die Rolle des auslösenden Faktors zuschreiben zu wollen. Die Exazerbation der Tuberkulose kann durchaus als Folge einer allgemeinen Abwehrschwäche erklärt werden. Eine Altersdisposition scheint dabei nicht vorzuliegen, wenn auch mittleres und höheres Lebensalter in der Kasuistik über-

---

[1]) *Arends, Arneth, Betz, Bichel, Bykowa, Custer u. Crocker, Derman u. Lifschitz, Eckel, Florange, Füchtner, Geissler u. Wurm, Gudzent, Halhuber, Hirschfeld, Jünger, Kast, Lehnhartz, Leibowitz, Leitner, Lubarsch, Marshall, Marzullo u. De Veer, Nanta, Piassavy et al. Plum u. Thomson, Quincke, Reiche, Reinwein u. Rösing, Roth, Siegmund, Sterner, Stöger, Swirtschewskaja, Visneveckaja, Wiechmann.*

[2]) *Arends, Haban, Harbitz, Matisseck, Quincke, Scholz, Siegmund, Steinbrink, v. Wyss.*

[3]) *Arends, Flaig, Kriech u. Heni, Lapp, Müller, Potvliege, v. Wyss.*

[4]) *Arends, Bykowa, Freeman, Jousson, Karlmark u. Olovson, Piassavy et al.*

wiegen. Späte Primärinfekte sind mehrmals beschrieben worden, so bei *Custer* u. *Crocker* und bei *Stefko*. Allgemeine Schlüsse lassen sich daraus aber nicht ziehen.

Anders liegen die Verhältnisse bei nachweisbarer Minderwertigkeit des beim tuberkulösen Infekt wichtigen granulozytären Abwehrmechanismus. So ist häufig über die Kombination von chronischer Myelose und Tuberkulose berichtet worden (Lit. u. a. bei *Leitner, Beitzke, Matisseck*). Einer echten Häufung von Tuberkulose und chronischer Myelose ist allerdings oft widersprochen worden *(Neumann)*. Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen aus dem *Rössle*schen Institut der Berliner Charité *(Matisseck)* soll den Granulozyten eine erhebliche Bedeutung bei der Abwehr frischer tuberkulöser Herde zukommen, womit bei Leukopenien oder bei Ausschwemmung untüchtiger Formen die Möglichkeit einer Exazerbation auf der Hand liegen würde.

Bei anderen Formen der Abwehrschwäche des hämatopoetischen Systems ist ein Zusammenhang schwieriger nachzuweisen. Anamnestische Erhebungen über Blutveränderungen vor der tuberkulösen Erkrankung lassen meist im Stich, und die erhobenen Befunde sind dann oft nicht eindeutig. Immerhin glaubt *Arends* auf Grund eigener Untersuchungen in Anlehnung an *Matisseck* annehmen zu dürfen, daß eine konstitutionelle oder erworbene Abwehrschwäche des hämopoetischen Systems die Voraussetzung zur Generalisierung einer tuberkulösen Erkrankung darstellt. *Arends* konnte bei zwei Fällen eine längere Zeit schon bestehende Agranulozytose resp. Anämie anamnestisch sichern. Für die Priorität der Abwehrschwäche des hämopoetischen Systems setzen sich auch *Beitzke, Bichel, Derman* u. *Lifschitz, Haban, Kriech* u. *Heni, Lindeboom, Müller, Rennen* sowie *v. Wyss* ein.

Auch unsere Fälle 1 und 4 lassen eine primäre Insuffizienz des Knochenmarkes vermuten, da hier bereits seit drei Jahren eine Anämie resp. Leukopenie und Anämie bekannt waren. Ebenso macht die Anamnese im Fall 2 — die Patientin war 15 Jahre lang als Spritzlackiererin tätig — wahrscheinlich, daß die Exazerbation der Lymphknotentuberkulose und deren Generalisation auf die in den Farblösungen enthaltenen leukotoxisch wirkenden aromatischen Kohlenwasserstoffe zurückzuführen ist.

Umgekehrt glaubt eine große Anzahl von Autoren, daß die verschiedenen Formen der Knochenmarkinsuffizienz tuberkulotoxisch bedingt sind[1]). Dabei bleibt allerdings die Frage der Ursache der Generalisation des tuberkulösen Infektes, die ja ihrerseits auch eine Abwehrschwäche voraussetzt, noch unberücksichtigt.

Für einen tuberkulotoxischen Effekt sprechen Beobachtungen bei chronischer Myelose, bei der es durch Hinzutreten einer Tuberkulose zu einem oft beträchtlichen Abfall der Leukämiezellen im Blut gekommen war[2]). Andererseits konnten *Feldman* u. *Stasney* durch Tuberkulininjektionen bei Kaninchen eine leukämoide Reaktion hervorrufen. Ebenso kann ein sog. „Phasenwechsel" präfinal im Sinne *Hoffs* bei bestehender myeloischer Insuffizienz tuberkulotoxisch ausgelöst sein und zur Ausschwemmung frühreifer Zellen führen. Auch *F. Trautmann* und *M. Trautmann* deuteten eine myeloblastische Markreaktion bei generalisierter Lymphknoten-Tbk derart, „daß die Knochenmarkschädigung krankheitsdominant wurde und die Tbk weiterhin aktivierte".

[1]) *Arneth, Bykowa, Consolini, Custer u. Crocker, Eckel, Florange, Füchtner, Geissler u. Wurm, Hegler, Lederer, Lubarsch, Marzullo u. De Veer, Nanta, Piassavy et al., Reinwein, Roth, Siegmund, Steinbrink, Stöger, Swirtschewskaja, Visneveckaja, Wiechmann, Wienbeck.*

[2]) *Beitzke, Dietrich, Fischer, Hegler, Hirschfeld u. Tobias, Holler, Hopfengärtner, Krasso u. Nothnagel, Krückemeyer, Lichtheim, Matisseck, Pfeiffer, Quincke, Rosenblatt, Sachs, Weitz.*

Dabei muß die Frage offenbleiben, ob dieser toxische Effekt neurohumoral ausgelöst wird oder durch direkte Schädigung des Knochenmarks zustande kommt.

Man darf nach alledem annehmen, daß eine latent vorhandene, veranlagte oder erworbene Knochenmarkinsuffizienz resp. eine besondere Empfindlichkeit des Knochenmarks auf äußere Einflüsse hier irgendwie mitbestimmend ist bei der Entstehung der in Rede stehenden Krankheitsbilder. Dadurch lassen sich u. E. die verschiedenen Auffassungen zwanglos auf einen gemeinsamen Nenner bringen. Eine latente Abwehrschwäche des hämopoetischen Systems kann durch geringfügige Reize manifest werden und damit einer bestehenden oder hinzukommenden Infektion, besonders einer tuberkulösen, die Möglichkeit zu schnellerer Ausbreitung geben. Der Ablauf des weiteren Geschehens käme dann nur noch einem Summationseffekt gleich. Wir möchten damit aber auch feststellen, daß eine Klärung der primären Ursache praktisch nicht möglich ist! Selbst bei sicheren Angaben über Symptome einer seit langer Zeit bestehenden Knochenmarkinsuffizienz läßt sich retrospektiv nicht beweisen, ob nicht damals schon ein tuberkulöser Herd eine toxische Wirkung entfaltet hat.

Die Beurteilung der erhobenen Befunde

kann am ehesten in der Hinzurechnung zur „myeloischen Insuffizienz" im Sinne *Hoffs* erfolgen, mit dem Versagen der Erythro-, Granulo- und Thrombopoese sowie einer in 4 Fällen nachgewiesenen myeloblastischen Markmetaplasie und leukämoiden Zellausschwemmung. Die Zellen wurden im Einzelfall hämatozytologisch als unreife stammzellige Paramyeloblasten, „Lymphoidozyten" *(Pappenheim)*, lymphoretikuläre Zellen und als Stammzellen angesprochen.

Im Fall 6 hatte sich ein mehr humoraler Vorgang entwickelt mit pathologischen Labilitätsproben und einer Hypergammaglobulinämie. Die erhebliche Reaktion des plasmazellulären Retikulums im Knochenmark kann als Folge resp. als Ursache derselben angesehen werden. Interessant bleibt diese Art der Reaktion auf den exzessiven tuberkulösen Infekt immerhin im Vergleich zu den anderen Fällen.

Das unterschiedliche funktionelle und gestaltliche Verhalten der myeloischen Reaktionen ist durch die Omnipotenz des RHS zu erklären. So bleiben bei Insuffizienz des Knochenmarkes und insbesondere der Granulozytopoese dieses Ausmaßes die Versuche der Regeneration in der jeweiligen Phase der Zellentwicklung auf dem Wege vom Retikulum, der Stammzelle, zum reifen Leukozyten stecken. Daraus ergeben sich bei den mitgeteilten Fällen die morphologisch so verschiedenartigen Zellbefunde im Knochenmark sowie auch im Blutbild. Da die weitere Ausreifung dieser Zellen als Folge autochthoner Markinsuffizienz (latente Markinsuffizienz) sowie — wie in unseren Fällen — tuberkulotoxischer Einwirkung nach Art einer Entwicklungs- und Reifungsstörung gehemmt wird, resultieren eine leukämieartige Markmetaplasie und auch ein Hiatus leucaemicus im Sinne *Naegelis*. Daß darüber hinaus noch der Versuch extramedullärer Granulopoese insbesondere in der Leber unternommen wird, gehört ebenso zum Bilde einer leukämoiden Reaktion.

Die Mitteilung möge anregen, die Diagnose der akuten Leukämie mehr als bisher zugunsten derartiger leukämoider Reaktionen einzuschränken im Sinne des Phasenwechsels bei „myeloischer Insuffizienz" *(Hoff)*.

Schrifttum: Arends, A.: Acta med. scand. (Stckh.), 136 (1950), S. 417. — Arends, A.: Zit. bei Beitzke. — Arneth, J.: Dtsch. med. Wschr. (1942), S. 841. — Beitzke, H.: Erg. ges. Tbk.-Forsch., 11 (1953), S. 177. — Betz, H. u. Liegeois, A.: Acta clin. belge, 8 (1953), S. 219, ref. Ber. allg. Path., 21 (1954), S. 97. — Bichel, J.: Fol.

hämat. (Leipzig), 66 (1942), S. 153. — Bykowa, O.: Fol. hämat. (Leipzig), 46 (1932), S. 250. — Consolini, M.: Minerva med. (Torino) (1953), S. 55, ref. Ber. allg. Path., 23 (1954), S. 10. — Custer, R. P. u. Crocker, W. J.: Fol. hämat. (Leipzig), 46 (1932), S. 359. — Derman, G. L. u. Lifschitz, L. S.: Zbl. allg. Path., 49 (1930), S. 129. — Dietrich, A.: Fol. hämat. (Leipzig), 13 (1912), S. 43. — Eckel, P.: Med. Klin. (1929), S. 233. — Feldman u. Stasney: Amer. J. med. Sci., 78 (1937), S. 139. — Fernandez-Cruz, A. etc.: Med. clin. (Barcelona), 20 (1953), S. 87, ref. Ber. allg. Path., 19 (1954), S. 321. — Fischer, W.: Beitr. Klin. Tbk., 87 (1935), S. 334. — Flaig: Diss. Freiburg (1941), zit. bei Beitzke. — Florange, W.: Verh. dtsch. Ges. Path. (1956), S. 299. — Füchtner, E.: Med. Korresp. bl. f. Württbg., 90 (1920), S. 53. — Freeman: Zit. bei Beitzke. — Geissler, H. u. Wurm, H.: Klin. Wschr. (1939), S. 1212. — Gudzent: Dtsch. med. Wschr. (1922), S. 405. — Haban, G.: Zbl. allg. Path., 83 (1945/48), S. 7. — Halhuber, M. J.: Wien. Z. inn. Med., 29 (1948), S. 263. — Harbitz: Zit. bei Arends. — Hegler, C.: Handb. Tbk. Bd. IV, (1922), S. 1—68. — Heilmeyer, L. u. Begemann, H.: Handbuch d. inn. Med. Bd. 2, Berlin-Heidelberg (1951). — Hemmerling, H. u. Schleusing, H.: Dtsch. Arch. klin. Med., 157 (1927), S. 309. — Hirschfeld, H.: Fol. hämat. (Leipzig), 26 (1921), S. 108. — Hirschfeld, H. u. Tobias, E.: Dtsch. med. Wschr. (1902), S. 92. — Hoff, F.: Zschr. klin. Med., 140 (1941), S. 128. — Holler, G.: Klin. Wschr. (1931), S. 1663. — Hopfengärtner, F.: Mschr. Kinderhk., 101 (1953), S. 482. — Jousson, E.: Zit. bei Reinwein. — Jünger: Virchows Arch. path. Anat., 162 (1900), S. 283. — Karlmark u. Olovson: Zit. bei Arends. — Kast: Zit. bei Hegler. — Kernohan: Zit. bei Beitzke. — Krasso, H. u. Nothnagel, H.: Wien. Arch. inn. Med., 11 (1925), S. 507. — Kriech, H. u. Heni, P.: Klin. Wschr., (1935), S. 781. — Krückemeyer, K.: Zbl. allg. Path., 75 (1940), S. 1. — Lapp, R.: Schweiz. med. Wschr. (1948), S. 980. — Lederer, K.: Wien. Arch. inn. Med., 5 (1922), S. 23. — Lehnhartz, H.: Beitr. Klin. Tbk., 79 (1932), S. 501. — Leibowitz: Zit. bei Arends. — Leitner, J.: Zbl. ges. Tbk.-Forsch., 43 (1936), S. 305. — Leitner, J.: Schweiz. med. Wschr. (1944), S. 8. — Lichtheim: Dtsch. med. Wschr. (1897), S. 193. — Lindeboom, G. A.: Ref. Zbl. ges. Tbk.-Forsch., 57 (1950/51), S. 377. — Lubarsch, O.: Dtsch. med. Wschr. (1922), S. 787. — Marshall: Zit. bei Hegler. — Marzullo, E. R. u. De Veer, J. A.: Zit. bei Custer u. Crocker. — Matisseck, H.: Virchows Arch. path. Anat., 308 (1942), S. 783. — Müller, H.: Klin. Wschr. (1938), S. 1769. — Nanta, A.: Zit. bei Custer u. Crocker. — Neumann, G.: Tbk.-Arzt, 13 (1959), S. 564. — Pfeiffer: Zit. bei Füchtner. — Piassavy, Bernard u. Salmon: Zit. bei Custer und Crocker. — Plum, P. u. Thomsen, S.: Zit. bei Bichel. — Potvliege, P.: Acta clin. belge, 8 (1953), S. 203; ref. Ber. allg. Path., 21 (1954), S. 96. — Quincke, H.: Dtsch. Arch. klin. Med., 74 (1902), S. 445. — Reiche, F.: Beitr. Klin. Tbk., 32 (1914), S. 239. — Reinwein, H. u. Rösing, W.: Beitr. Klin. Tbk., 92 (1938), S. 413. — Rennen, K.: Beitr. Klin. Tbk., 53 (1922), S. 197. — Rohr, K.: Tabulae hämatologicae, Stuttgart (1959). — Rosenblatt, W.: Med. Rdsch., 1 (1947), S. 180. — Roth, O.: Zschr. klin. Med., 78 (1913), S. 75. — Rotter, W. u. Büngeler, W.: In Kaufmann-Staemmler, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11. und 12. Aufl., Bd. I, 1, Berlin (1955). — Sachs, V.: Ärztl. Wschr. (1954), S. 481. — Schoen, R. u. Tischendorf, W.: Klinische Pathologie der Blutkrankheiten, Stuttgart (1950). — Scholz, M.: Berlin. klin. Wschr. (1918), S. 1146. — Schulten, H.: Lehrbuch der klinischen Hämatologie, Stuttgart (1948). — Siegmund, H.: Beitr. allg. Path., 103 (1939), S. 431. — Stefko, W.: Virchows Arch. path. Anat., 283 (1932), S. 99. — Steinbrink, W.: Med. Welt, 12 (1938), S. 381. — Sterner, L. G.: Zit. bei Bichel. — Stöger, R.: Wien. klin. Wschr. (1940), S. 419. — Stodtmeister u. Büchmann: Klin. Wschr., 33 (1942), S. 729. — Swirtschewskaja, B.: Virchows Arch. path. Anat., 262 (1926), S. 1. — Trautmann, F. u. Trautmann, M.: Die generalisierte Lymphknotentuberkulose, aus Sammlung seltener klinischer Fälle. VEB Georg Thieme, Heft X, 1955. — Visneveckaja, L. O.: Ref. Zbl. ges. Tbk.-Forsch., 58 (1951), S. 62. — Weitz: Zit. bei Füchtner. — Wiechmann, E.: Med. Klin. (1922), S. 1086. — Wienbeck, J.: Virchows Arch. path. Anat., 303 (1939), S. 60. — v. Wyss: Zit. bei Beitzke.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. K. Engelbart u. Oberarzt Dr. med. R. Kanther, Städt. Wenckebach-Krankenhaus Berlin-Tempelhof, Wenckebach-Str. 23.

DK 616.419 - 008.64 : 616 - 002.5

FÜR PRAXIS UND FORTBILDUNG

Aus der Allergieabteilung (Leiter: Oberarzt Dr. med. *D. G. R. Findeisen*) der Universitätsklinik für Physikalische Therapie der Charité Berlin (Direktor: Professor Dr. med. *P. Vogler*)

Nil nocere! Allergische Arzneimittelschädigungen

von D. G. R. FINDEISEN

Zusammenfassung: Die meisten Sensibilisierungen durch Arzneimittel werden auf deren Fehlindikation zurückgeführt. Am Beispiel allergischer Reaktionen durch Laxantia, Hypnotika, Analgetika, Antipyretika und Antirheumatika, Chemotherapeutika sowie sog. Antiallergika wird dargelegt, wie deren langfristige Anwendung lediglich zur Symptombeseitigung zu Organ- und Allgemeinschädigungen führen sowie der Chronifizierung und Sekundärkrankheiten Vorschub leisten kann. Durch eine subtilere Diagnostik und echte kurative Maßnahmen können diese verhütet und Diskreditierungen kritisch indizierter Arzneimittel vermieden werden.

Stärkere Beachtung und systematische Ordnung der vegetativen Grundfunktionen, durch welche der Organismus unmittelbar mit der Außenwelt korreliert (Atmung, Ernährung, Stuhlgang, Haut- und Schleimhautfunktion, Menses) oder welche vegetative Gesamtleistungen darstellen (Schlaf, Wärmehaushalt bzw. Kreislauf), sind geeignet, arzneimittelbedingte Zwischenfälle weitgehend zu vermeiden. Die Funktionsordnung ist eine Domäne der physikalisch-diätetischen Medizin, deren gezielte Anwendung im Stadium der Prämorbidität eine Akzentverschiebung ärztlichen Wirkens in Richtung aktiver individueller Prophylaxe ermöglicht.

Summary: Most sensitizations through drugs are traced back to their false indication. Examples of allergic reactions due to laxatives, soporifics, analgesics, anti-pyretics and anti-rheumatics, chemo-therapeutics and so-called anti-allergics, show how their continuous application only to remove the symptoms can lead to organic and general damage and is inducive to causing chronic conditions and secondary diseases. These can be prevented by more subtle diagnostic and genuine curative measures and discrediting of critically indicated drugs can be avoided.

Better attention to the basic vegetative functions by which the body is linked directly to the outside world (respiration, nutrition, stool, skin, mucous membrane, menstruation), or which represent total vegetative performance (sleep, heat control, and/or circulation, respectively), and their systematic regulation in the premorbid stage and, in the case of manifested organic diseases, with the aid of physiodietetic measures, are suitable not only to avoid drug-caused incidents but also to enable a shift in the emphasis of the doctor's work in the direction of active individual prophylaxis.

Résumé: L'auteur désigne l'indication erronée comme étant l'origine de la plupart des sensibilisations par médicaments. En s'appuyant sur l'exemple de réactions allergiques provoquées par des laxatifs, des hypnotiques, des analgésiques, des antipyrétiques et des antirhumatismaux, des produits chimiothérapiques de même que des antiallergiques, il explique de quelle façon leur application prolongée, en vue d'obtenir uniquement l'élimination des symptômes, peut aboutir à des lésions organiques ou de caractère général, de même qu'elle peut préparer la voie à la chronification et à l'apparition d'affections secondaires. Toutes choses qui peuvent être évitées par un diagnostic plus subtil et des mesures curatives authentiques en même temps que sera évité de jeter le discrédit sur des médicaments dont l'indication relève de la critique.

Une prise en considération plus stricte et mise en ordre systématique des fonctions végétatives fondamentales, grâce auxquelles l'organisme est mis en relation immédiate avec le monde extérieur (respiration, alimentation, défécation, fonction cutanée et muqueuse, menstruation) ou qui constituent des activités végétatives totales (sommeil, bilan thermique, circulation) conviennent, dans une large mesure, à prévenir des incidents dus aux médicaments. La mise en ordre des fonctions est un domaine de la médecine physico-diététique, dont l'application judicieuse au stade prémorbide permet de déplacer l'accent de l'activité médicale dans le sens d'une prophylaxie active.

Nach *Galen* soll der Arzt in erster Linie ein „guter Wächter über die Gesundheit" sein. Diesem ärztlichen Auftrag können sich heute nur wenige befriedigend widmen; die Zeit der meisten Ärzte ist nahezu völlig mit der Behandlung von Krankheiten ausgefüllt, was zu bedauern ist. Weit bedenklicher muß es aber noch stimmen, wenn ärztliches Handeln immer mehr zur Ursache vermeidbarer S c h ä d i g u n g e n wird. Denn es besteht kein Zweifel, daß iatrogene Sensibilisierungen durch Arzneimittel in der Mehrzahl der Fälle verhütet werden können.

Arzneimittelallergien scheinen gegenwärtig bereits die Schädigungsquote infolge Intoxikation oder unspezifisch erhöhter Empfindlichkeit schon bei Normaldosierung übertroffen zu haben. In manchen Ländern, wie in der Schweiz, beginnen sie das Asthma bronchiale aus seiner führenden Stellung unter den allergischen Krankheiten zu verdrängen (*Bickel* 1958). Daß die Ergebnisse der modernen Arzneimittelforschung bei wohlerwogener Anwendung eine echte Bereicherung unserer therapeutischen Möglichkeiten darstellen, steht außerhalb jeder Diskussion. In viel breiterem Maße als bisher müssen jedoch Überlegungen angestellt werden, um Schäden durch Medikamente, die sehr häufig auf deren F e h l anwendung oder ungenügender Indikation beruhen, auf ein Mindestmaß zu beschränken. „Daß jeder therapeutische Eingriff Risiken mit sich bringt, sagt zwar jedermann, aber es wird kaum danach gehandelt" (*Kikuth* 1958).

Der Pathologische Anatom unterscheidet bei Therapieschäden grundsätzlich folgende Möglichkeiten (*Letterer* 1956):

1. Direktwirkungen (am Ort der Anwendung; nach Resorption des Stoffes);
2. Neben- oder Sekundärwirkungen durch Abbaustoffe (am Ort der Entstehung und entfernt von diesem);
3. Schädigungen der Ausscheidungsorgane des Medikaments (Nieren, Leber, Haut);
4. S e n s i b i l i s i e r e n d e W i r k u n g mit E r z e u g u n g a l l e r g i s c h - h y p e r e r g i s c h e r R e a k t i o n e n.
5. Verschiebung biologischer Gleichgewichte, Ablaufsänderungen humoraler und geweblicher Reaktionen.

Im folgenden soll hier vom Gesichtspunkt des Klinikers auf Schädigungsmöglichkeiten allergischer Genese infolge der häufig vertretenen Gruppen der Laxantia, Hypnotika, Analgetika, Antipyretika und Antirheumatika, Chemotherapeutika und sog. Antiallergika aufmerksam gemacht und Hinweise zu ihrer Vermeidung gegeben werden, wobei natürlich keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden kann. Auch die Diagnostik von Arzneimittelallergien kann hier nicht näher erörtert werden; statt dessen sei auf die zusammenfassenden Darstellungen von *Kämmerer* und *Michel* (1956), *Hansen* (1957) sowie *Rost, Findeisen* und *Niemand-Anderssen* (1958) und unsere Ausführungen an anderer Stelle (*Findeisen* 1959 b) verwiesen. Einen guten Überblick über die Beziehungen der häufigsten Arzneimittelallergene zu ihrer klinischen Manifestation vermittelt nachstehende Tab. 1 (*Gronemeyer* 1957).

Nach dem Allergieprinzip treten bekanntlich allergische Reaktionen nach w i e d e r h o l t e r Zufuhr allergener Substanzen auf. Wir finden dementsprechend jenen Personenkreis besonders gefährdet, der unter häufig rezidivierenden bzw. chronischen Organdysfunktionen und Allgemeinstörungen leidet. Die schnelle Rezeptblocktherapie hält hier ganz offensichtlich nur eine passagere Symptombeseitigung und damit

Tabelle 1

Die häufigsten Arzneimittelallergene (Beziehung von Manifestation und Medikament)

Nr.	Medikament	Dermatitis			Exanthem			Urtikaria u. Quincke-Öd.	Purpura simplex	Purpura thrombopenica	Agranulozytose	Aplastische Anämie	Hepatitis	Asthma	Periarteriitis	Typ Serum-Krankheit	anaphylaktischer Schock	Bemerkungen
		ekzematöse	bullöse	exfoliative	multiforme-ähnl.	skarlatin. morbillif. makulös papulös	„fix"											
1	Arsen u. As-Verbindungen	+ K	+	+!		+	+			+	+	+	+					
2	Barbiturate			+!	+	+	+		+									
3	Chinin u. Chinidin	K				+		+		+								
4	Gold	+		+!	+	+			+	+	+!	+!	+					
5	Hydantoine					+					+!	+!	+		+			
6	Jodide	+ K	+												+	+	+!	
7	Lokalanästhetika	+ K															+!	
8	Organextrakte							+									+!	
9	Penicillin	+ K						+						+		+	+!	
10	Phenolphthalein						+											
11	Phenothiazine	K						+										
12	Pollenextrakte							+						+			+!	
13	Pyrazolonderivate				+		+			+	+!							
14	Quecksilber und Verbindungen	+ K		+!											+	+	+!	
15	Salizylate				+			+						+			+!	
16	Sedormid									+								
17	Serum u. Vakzinen							+						+	+	+	+!	
18	Streptomycin	+ K														+		
19	Sulfonamide	+ K			+	+	+								+	+		
20	Thiourazile							+			+!				+	+		

K = häufiges Kontaktantigen ! = mehrfach Todesfälle (Aus: *W. Gronemeyer* in *K. Hansen*, Allergie. Thieme, Stuttgart 1957)

eine immer gefahrvollere Scheinlösung bereit, so daß wir uns aus verschiedenen Erwägungen mehr solchen Therapieformen zuwenden müssen, die bei weitgehender Berücksichtigung des „Nil nocere!" dem modernen Arzt zugleich die Möglichkeit zur Durchführung einer aktiven „individuellen Prophylaxe" (*Vogler* 1957) geben.

Geeignete Möglichkeiten bieten sich in der Ordnung der vegetativen Grundfunktionen, um deren Bedeutung jeder Arzt weiß, ohne sie jedoch im allgemeinen gebührend zu beachten, im Gegensatz zu ihrer führenden Rolle in der Medizin der alten Kulturen sowie des neuen Indien und China.

Laxantia

Die **chronische Obstipation** als überaus verbreitete Grundfunktionsstörung — in England wurden beispielsweise 1956 70 Millionen DM allein für Abführmittel ausgegeben (zit. *Klingler-Mandig* 1957), und in USA leiden etwa 50% der Bevölkerung darunter (*Walker* 1954) — führt den Patienten verhältnismäßig selten zum Arzt. Dieser wird gewöhnlich erst bei den im Laufe der Jahre entstehenden mehr oder weniger schweren Folgekrankheiten, z. B. der Leber und Gallenwege, des Magens, des Pankreas, der Haut, neben anderem infolge intestinaler Dysbakterie, Intoxikation oder Sensibilisierung (*Eppinger* 1937; *Heupke* 1943 u. a.), bemüht.

Funktionsstörungen des Darmes können nach Art eines Circulus vitiosus mit einer Leberinsuffizienz, Cholezystopathie und Pankreasinsuffizienz verbunden sein. Von *Dornbusch* (1959) wird darauf aufmerksam gemacht, daß Allergene bei entzündlich gesteigerter Darmschleimhautpermeabilität nicht zur Antikörperbildung zu führen brauchen, wenn die Entgiftungsfunktion der Leber intakt ist. Sie zitiert die Beobachtung von *Havens*, der bei Leberschädigung gesteigerte Antikörperbildung feststellte. Anderseits können bei bereits erfolgter Antikörperbildung klinische Organreaktionen ausbleiben, wenn durch Sanierung des Entzündungsprozesses weitere Allergeninvasionen unterbunden werden oder ein intaktes vegetatives Nervensystem kompensatorisch zu wirken vermag.

Wie auch bekannt ist, wurde unsere Nahrung in den letzten Jahrzehnten immer mehr verfeinert und damit ballaststoffärmer. Dies ging mit einem Überangebot an Hauptnährstoffen, namentlich an Fett, Zucker und teilweise auch an tierischem Eiweiß, und einer Mangelzufuhr an Vitalstoffen (Vitamine und Mineralsalze), sonderlich des B-Komplexes und Vitamin C, einher.

Gräfe (1959) wies bei Ernährungsbilanzen von drei repräsentativen Gruppen großstädtischer Bevölkerung Disproportionen im Verbrauch der Hauptnährstoffe nach. Der Eiweißkonsum lag 29% über dem international als optimal angenommenen Wert. Der Fettverzehr hielt sich bei Zugrundelegung des Optimalsatzes von 20—25 kcl% sogar 72% über dem Bedarf, die Verzehrmenge an Kohlenhydraten (Brot, Gemüse u. dgl.) lag deutlich unterhalb des wünschenswerten Quantums; bei den Mineralsalzen bestand ein Kalziumdefizit von 46%, die berücksichtigten Vitamine A, B_1, B_2, Nikotinsäureamid und C wiesen Mangelzufuhr, bei B_1 („Brotvitamin") mit teilweise mehr als 10%, B_2 mit —14% und Vitamin C sogar mit —51% auf.

Es kann kaum ein Zufall sein, daß die Obstipation als eine von zahlreichen Folgen dieser gerade in den hochzivilisierten Ländern anzutreffenden Fehlernährung (Adipositas, Diabetes, Hypertonie, Arteriosklerose u. a.) nach einer Statistik einer Berliner Poliklinik von 1947 bis 1957 um mehr als das Achtfache zugenommen hat (*Krauss* 1959). Von *Krauss* wird auch darauf hingewiesen, daß sich die weiteren Folgen der Fehlernährung selten unter dem Bild der klassischen Avitaminosen, sondern gewöhnlich larviert als prämorbide Zustände („Vegetative Dystonie" u. dgl.) sowie bei Inveterierung als Schleimhautschäden, Fokalinfektionen und bakterielle Sensibilisierungen mit ihren Folgekrankheiten vom allergischen bzw. rheumatischen Formenkreis manifestieren. Auch wir mußten bei systematischen Ernährungsanalysen bei unseren Allergikern diese Auffassung bestätigen und häufig Ernährungsfehler feststellen, denen zweifellos mitbedingende Krankheitsursache zuzuerkennen war. Zahlreiche Beispiele zeigen uns immer wieder, daß in der Beseitigung von Fehlernährung als eines der bedeutsamsten, alle Funktionskreise einbeziehenden Irritationsfaktors von Grundfunktionsstörungen nicht nur eine wichtige therapeutische, sondern auch eine prophylaktische Maßnahme ersten Ranges zu sehen ist.

Es bedarf keiner besondere Betonung, daß im Einzelfall noch andere Momente als die Fehlernährung eine Störung der Grundfunktion Stuhlgang bewirken können, wie beispielsweise Störungen des Wärmehaushalts, der Atmung, des Schlafs, Bewegungsmangel, gewohnheitsmäßige Unterdrückung des Defäkationsreizes, auch maligne Prozesse im Rektum u. a. Nicht übersehen werden darf des weiteren die Obstipation infolge Phenazetinabusus, bei welchem ein charakteristisches graublasses, zyanotisches Aussehen der Betroffenen die Ätiopathogenese einer medikamentösen Blutschädigung (Haemi- und Sulfhaemoglobinbildung) klären hilft. Die in der Praxis noch viel geübte Verordnung lediglich eines der unzähligen Laxantia kann daher in den meisten Fällen keine echte ärztliche Hilfe darstellen, sondern leistet der Chronifizierung dieser Grundfunktionsstörung und den bereits erwähnten Folgekrankheiten Vorschub. Dagegen kann Beachtung einer alle Nähr- und Vitalstoffe in optimalen Proportionen enthaltenden „Vollwertkost" mit Einschluß des peristaltikfördernden Vitamin-B_1-reichen Vollkornbrotes und ausreichende körperliche Bewegung sowie sportliche Betätigung oft schon eine Normalisierung der Stuhlgangfunktion bewirken. In hartnäckigeren Fällen verordnen wir gegebenenfalls zusätzlich manuelle Kolonmassage oder auch Bindegewebsmassage sowie evtl. einige subaquale Darmbäder. Im Bedarfsfall stehen dann noch die harmloseren vegetabilen Laxantien (z. B. früh nüchtern genossener Faulbaumrindentee, überbrühte Leinsamenkerne, Backpflaumen oder dgl.) zur Verfügung. Wer bereits wiederholt im Kleinkindesalter allergische Reaktionen durch anhaltenden Gebrauch chemischer Abführmittel diagnostizieren mußte, wird sich wohl des Wortes bewußt: Simplicitas sigillum veri! In England wurde festgestellt, daß von 1112 schuluntersuchten Kindern jedes 6. Kind (= 17%) wöchentlich mindestens einmal, manche auch häufiger, Abführmittel nehmen mußte (zit. *Klingler-Mandig* 1957). *Erdmann* (1959) beschrieb erst kürzlich eine Allergie gegen Darmol, einem Laxans mit **Phenolphthalein**, welches wohl die Hauptrolle bei der Allergie gegen Laxantia spielt. Es ist u. a. enthalten in Dragees 19, Zinsser Pillen, Agarol, Kissinger Pillen verstärkt Boxberger. Weiterhin ist Phenolphthalein in zahlreichen Wurmmitteln und sog. Appetitzüglern enthalten. Bei der Beobachtung von *Erdmann* war es bei einem 12jährigen Jungen zu einem lebensbedrohlichen Zustand mit völligem Nierenversagen, Rest-N-Anstieg auf 112 mg%, fast völliger Anurie und Delirien gekommen. Von *Rost* (1958) wird Phenolphthalein für zahlreiche Ekzeme angeschuldigt. Wie bei zahlreichen anderen Medikationen bleiben die meisten Schädigungen aber wohl submorbid und sind in ihrem Ausmaß noch gar nicht abzusehen. Hier sei nur an das bekannte Experiment von *Gutzeit* erinnert, demzufolge erst eine geschädigte Darmwand zu gesteigerter Resorption und Unfähigkeit führt, den Organismus vor toxischen Eiweißstoffen und potentiellen Allergenen zu schützen. Darmwandschädigungen stellen demnach eine conditio sine qua non für die Entstehung

gastrointestinaler Allergien dar. Hier ist neben dem Infekt der chemischen Schädigung durch Abführmittel gravierende Bedeutung beizumessen (*Kuhlmann* und *Zündorf* 1959). Von *Kuhlmann* und *Zündorf* wurden des weiteren nach Einnahme von Abführmitteln Darmschädigungen gesehen, die zu transitorischen Reaktionen am Kreislaufsystem führten und oft als neurozirkulatorische Dystonie, vegetative Labilität, rezidivierende Enteritis u. a. verkannt wurden, wogegen neben anderem mit Hilfe des *Coca*schen Pulstestes deren allergische Genese aufgeklärt werden konnte. *(Schluß folgt)*

Anschr. d. Verf.: Oberarzt Dr. med. D. G. R. Findeisen, Univ.-Klinik f. Physik. Therapie, Berlin N 4, Monbijoustr. 2.

DK 616 - 056.3 - 02 : 615 - 015.17

Aus der Med. Klinik der Med. Akademie, Magdeburg (Direktor: Prof. Dr. med. *J. Rechenberger*)

Psychotrope Substanzen

von H. LINKE

(Schluß)

2. Tranquilizer und Ataraktika

Jene mehr oder weniger aus verkaufspsychologischen Gründen geschaffenen Schlagworte dienen zur Bezeichnung von Arzneimitteln, die im Idealfall bestimmte Areale des Zentralnervensystems dämpfen, ohne jedoch eine stärkere Müdigkeit oder Schlaf hervorzurufen. Sie besitzen allenfalls eine leichte sedative Wirkung und sollen Gemütsbewegungen wie Angst, Spannung und innere Unruhe sowie ihre somatischen Auswirkungen auch beim an sich gesunden Menschen beeinflussen, ohne seine geistigen Fähigkeiten abzustumpfen. Im Gegensatz zu den Neuroleptika haben sie keine antipsychotische Wirkung und lassen mit wenigen Ausnahmen auch die autonomen Funktionen unbeeinflußt. Für die ärztliche Praxis besitzen sie gegenüber den Neuroleptika den Vorteil, daß ihre unerwünschten Begleiteffekte geringer sind und ihre therapeutische Handhabung entsprechend ungefährlicher ist.

Den bedeutendsten Vertreter dieser Gruppe stellt zweifellos das **Meprobamat** (Miltaun, Aneural, Cyrpon, Restenil) dar. Die ihm nachgesagte psychisch beruhigende und entspannende Wirkung tritt allerdings nicht regelmäßig ein. Zuweilen bedingt es auch Müdigkeit, Dösigkeit, Antriebsminderung, affektive Verflachung sowie Beeinträchtigung der Merk-, Urteils- und Reaktionsfähigkeit. Schließlich führt es vereinzelt zu Durchfällen und zu paradoxen Erregungszuständen. Trotz dieser verhältnismäßig seltenen und wenig schwerwiegenden Nebenwirkungen fand es weite Verbreitung zur Behandlung leichter psychischer Störungen bei Berufstätigen und ambulanten Kranken, speziell bei neurotischen Störungen, leichten depressiven Verstimmungen, Spannungszuständen, besonders im Prämenstruum und in Form von Spannungskopfschmerzen, schließlich bei psychischen Alterationen und Angstträumen. Insgesamt gesehen, hat Meprobamat nicht ganz das gehalten, was es anfangs versprach.

Wirkungsmäßig steht dem Meprobamat das **Gamaquil**, ein Phenylpropyl-carbamat, nahe, welches im Rahmen seiner entspannenden Wirkung auch eine Lösung psychisch bedingter Muskelverspannungen (vor allem im Nackenbereich) und anderweitiger Spasmen der Skelettmuskulatur herbeizuführen vermag. Auch **Nuncital**, ein 1-Äthyl-1-methyl-propyl-carbamat, zeigt klinische Tranquillansaktivität und zuweilen Muskelrelaxation ohne wesentliche sedativ-hypnotische Begleiteffekte.

Proponal ist eine Schlafmittelkombination (aus Meprobamat und Phanodorm), welche hypnotisch und entspannend zugleich wirkt.

Die **Benactyzin**-Präparate Suavitil und Procalm wirken als Anticholinergika spasmolytisch, verzögern den Denkablauf und erhöhen infolge Affektabstumpfung die emotionale Reizschwelle. Sie sind, wie die meisten Tranquilizer und Ataraktika, bei leichteren neurotischen und psychosomatischen Störungen indiziert, die mit Angst, innerer Unruhe und emotionaler Spannung einhergehen, dagegen wirkungslos bei Psychosen, hypochondrischen Depressionen und hysterischen Mechanismen. Infolge ihrer cholinolytischen Wirkung können sie Mundtrockenheit, Pupillenerweiterung, ferner Apathie, leichte Nausea und Schwindel hervorrufen.

Hydroxyzin (Atarax) wirkt zentral dämpfend, emotional ausgleichend, leicht histamininhibitorisch und bringt ebenfalls leichte neurotische und psychosomatische (vasomotorische) Störungen zum Abklingen. Als Begleiteffekte können Trockenheit im Mund, Hautjucken und Kopfschmerzen auftreten.

Captodiamin, als Covatix im Handel, entspannt und beruhigt, ohne müde zu machen oder die geistige Leistungsfähigkeit zu beeinträchtigen. Es ist praktisch frei von Nebenerscheinungen. — Seine Wirksamkeit setzt, ebenso wie jene von Suavitil, zumeist erst nach einigen Tagen ein, was zu beachten ist, um eine vorzeitige Einstellung der Medikation zu vermeiden. Es bewährt sich bei leichten neurotischen und psychosomatischen sowie psychoreaktiven Störungen im Bereich der inneren Organe (Herz, Kreislauf, Atmungsapparat und Verdauungskanal).

Zu der Gruppe der Tranquilizer gehören schließlich das **Methyl-Pentinol** und das **Reorganin**. Das Methyl-Pentinol ist u. a. als Subcortalum, Oblivon, Perlopal, Dormison und Pentinol im Handel. Es entfaltet in Abhängigkeit von seiner Dosierung einen mehr oder weniger starken sedativen Effekt, ohne die autonomen Funktionen zu beeinträchtigen. In hohen Dosen kann es Übelkeit und Benommenheit auslösen. Reorganin, ein Guajakolglyzerinäther, ist bei peroraler Applikation frei von unerwünschten Begleiteffekten. Ähnlich dem Methyl-Pentinol dient es zur Beeinflussung leichter Angst-, Spannungs- und Erregungszustände sowie von psychogenen Schlafstörungen.

Etwas schwierig einzuordnen ist das **Azacyclonol** (Frenquel), welches neuroleptische mit Tranquilizer-Eigenschaften verbindet und dank seiner antihalluzinogenen Wirkung durch LSD, Meskalin und Haschisch hervorgerufene Modellpsychosen, aber auch Halluzinationen verschiedener Genese,

z. B. bei Schizophrenien, allergischer und toxischer Art (auch Alkoholhalluzinationen) zu beeinflussen vermag, ohne die psychische Gesamtsituation wesentlich zu verändern. Es wird gern mit Chlorpromazin und Reserpin kombiniert und ist gut verträglich.

3. Thymoleptika

Bei den **Thymoleptika** handelt es sich um Substanzen mit stimmungshebenden, antidepressiven, zuweilen auch antriebssteigernden Fähigkeiten, die sie jedoch nicht unmittelbar nach der Einnahme, sondern erst nach längerer, zuweilen mehrwöchiger Medikation entfalten. Die bedeutendsten Vertreter sind das Marsilid und das Tofranil.

Iproniazid (Marsilid), das Isopropylderivat des Isoniazids, bewirkt als einer der stärksten Monoaminooxydasehemmer eine Anreicherung von Katecholaminen (Adrenalin, Nor-Adrenalin) und Serotonin im Gehirn und Myokard, weshalb auch seine klinischen Fähigkeiten mit einer Beeinflussung des physiologischen Aminstoffwechsels in Zusammenhang gebracht werden. Es besitzt, ähnlich dem Isoniacid, tuberkulostatische Eigenschaften; darüber hinaus wirkt es psychisch aktivierend und antidepressiv, hebt Appetit und Wohlbefinden und vermindert Schmerz und Anfallsbereitschaft bei schwerer Angina pectoris. Dank dieser Fähigkeiten bewährt es sich nicht selten bei reaktiven, zerebralsklerotischen, klimakterischen und Involutionsdepressionen, ferner bei Patienten, die unter Antriebsverlust und psychomotorischer Gehemmtheit leiden. Marsilid scheint primär den Antrieb und erst sekundär die Stimmung zu heben. Auch bei Gesunden kann es nach längerer Verabreichung psychostimulierend und sogar euphorisierend wirken. — Seine Wirkung auf den Schmerz und die Anfallsbereitschaft bei Angina pectoris ist in etwa 70% der Fälle erkennbar. Trotzdem bestehen keine Relationen zwischen Schmerzlinderung und Ekg-Befund, wie es überhaupt fraglich ist, ob Marsilid die wirkliche Ursache des Schmerzes, nämlich die Ischämie, beeinflußt. Auf keinen Fall vermag es die Theophyllin- und Nitritpräparate aus der Behandlung koronarer Durchblutungsstörungen und ihrer Folgen zu verdrängen.

Die Behandlung mit Marsilid ist insofern problematisch, als nicht weniger als die Hälfte der Behandelten im Verlaufe der Therapie an Nebenwirkungen leiden, welche die Einstellung der Medikation erfordern. Die häufigsten Begleiteffekte sind orthostatische Kreislaufstörungen mit Blutdrucksenkung, Schwindel, Kopfschmerz, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Psycholabilität, Parästhesien, Hyperreflexie, Muskelzucken, Miktionsstörungen, Obstipation und Trockenheit im Mund. Als schwere Komplikationen wurden Störungen der Erythropoese (Anämien), Herzinfarkte und insbesondere Leberschäden beobachtet. Die Zahl der im Verlaufe der Iproniacidtherapie aufgetretenen Ikterusfälle wurde von *E. R. Jolly* im Juli 1959 mit 230 angegeben; 51 hiervon verliefen tödlich. Eine Beziehung zwischen Dosierung und Leberschaden scheint nicht zu bestehen; ähnliches gilt für die Behandlungsdauer, obgleich Leberschädigungen in den ersten Behandlungswochen selten konstatiert wurden. — Kontraindiziert ist das Pharmakon bei allen psychotischen und psychischen Erregungszuständen, bei Epilepsie, Toxikomanien, ferner bei Verdacht auf Vorliegen einer Leber- oder Nierenaffektion, einer Herzinsuffizienz oder eines Aortenklappenfehlers. — Schließlich ist zu beachten, daß Marsilid die Wirkungen von Alkohol und Barbituraten potenziert. Für die Praxis ist seine Anwendung nur nach klinischer Einstellung zu empfehlen.

Inzwischen ist an die Stelle von Marsilid mit **Isocarboxazid** (Marplan) ein weiterer Monoaminooxydasehemmer getreten, der sich ebenfalls bei Angina pectoris gut bewährt, sich jedoch durch wesentlich weniger Nebenwirkungen auszeichnet. Bisher wurde bei ihm keine Leberschädigung beobachtet; auch die Blutdruckreaktionen sind geringer und seltener. Ähnliches trifft für Nardil (β-Phenylaethylhydrazinium-hydrogensulfat) zu, das als Monoaminooxydasehemmer stimmungshebende und antriebssteigernde Fähigkeiten mit guter Verträglichkeit verbindet und als Antidepressivum verwendet wird.

Eine besonders günstige antidepressive Wirksamkeit entfaltet das **Imipramin** (**Tofranil**), dessen unerwünschte Nebenwirkungen, im Vergleich zum Iproniacid (Marsilid), gering sind. Es ist besonders indiziert bei endogenen Depressionen melancholischer Prägung, aber auch bei reaktiven, neurotischen, Erschöpfungs- und Involutionsdepressionen, ferner bei der großen Zahl hypochondrisch gefärbter und vegetativer Depressionen. Nach *Kuhn, Battegay, Kielholz, Labhardt* u. a. stellen vitale depressive Zustandsbilder, d. h. ängstlich und gehemmte Melancholien, die erfolgversprechendste Indikation für Tofranil dar. Bei etwa 60% der Kranken kommt es binnen 3 bis 21 Tagen zu einer deutlichen Auflockerung des depressiven Zustands. Sie werden aufgeschlossener, aktiver und nehmen wieder den Kontakt mit der Umgebung auf, zeigen Antriebssteigerung und Ausweitung des Interessenkreises. Bei 30% hiervon kommt es sogar zum Verschwinden der depressiven Symptomatik. Etwa 40% sprechen nur mit einer leichten Auflockerung der depressiven Symptome oder überhaupt nicht an. Bei ängstlich gefärbten Melancholien mit vegetativen Reizerscheinungen kommt eine zusätzliche Behandlung mit Neuroleptika (Neurocil, Megaphen, Dominal forte), bei körperlich stark reduzierten eine zusätzliche Insulinmastkur in Betracht.

Der Wirkungsmechanismus von Tofranil ist noch ungeklärt. — Anfangs können atropinartige Nebenerscheinungen, wie Trockenheit im Mund und Akkommodationsstörungen, ferner Tachykardien, Schweißneigung, Tremor, Parästhesien, Kreislaufstörungen mit Blutdruckschwankungen und selten Pruritus und allergische Hauterscheinungen sowie paradoxe Erregungszustände auftreten. Alle diese Begleiteffekte sind relativ harmlos und gut beherrschbar. — Die ambulante Behandlung mit Tofranil sollte wegen der vegetativen Nebenerscheinungen je nach der individuellen Reaktionslage abtastend, unter langsamer Steigerung der Dosis von dreimal 25 bis dreimal 75 mg pro die, vorgenommen werden. Depressionen mit Suizidgefahr gehören ausnahmslos in klinische Behandlung.

Hinsichtlich von Einzelheiten über die Therapie depressiver Krankheitsbilder sei auf die jüngsten Veröffentlichungen von *Flügel* und *Kielholz* verwiesen. Trotz der Versagerquote von fast 40% darf man sagen, daß uns heute im Tofranil ein Pharmakon zur Verfügung steht, das bei relativ guter Verträglichkeit wie kein anderes Präparat die gesamte depressive Stimmungsalteration mit Verlangsamung, Angst und Schreckhaftigkeit sowie das körperliche Verhalten zu beeinflussen vermag und auch zur Anwendung in der Praxis empfohlen werden kann.

4. Psychotonika

Psychisch tonisierende und stimulierende Substanzen steigern den Antrieb, die psychische und physische Leistung, heben die Stimmung und vertreiben das Ermüdungsgefühl. In kleinen Dosen bessern sie die geistigen Fähigkeiten, während sie in höheren Dosen bei längerer Einnahme zuweilen Ideenflucht, rauschartige Zustände und zunehmende psychische Abhängigkeit vom verwendeten Pharmakon bedingen können.

Hauptindikationen für Psychotonika in Klinik und Praxis stellen psychisch-physische Erschöpfungszustände nach Infektionskrankheiten und Operationen sowie subjektive Beschwerden im Verlaufe orthostatisch-hypotoner Kreislaufstörungen (wie Müdigkeit, Mattigkeit, Schwindel und Leistungsunfähigkeit) dar. Gut bewährt haben sie sich auch in der Kombination mit Tranquilizern und

vor allem mit Neuroleptika (Reserpin u. a.), wo sie durch selbige bedingter Müdigkeit und depressiver Verstimmung entgegenwirken. Außerdem können sie zur Antriebssteigerung bei psychisch-physischer Inagilität infolge Adipositas und im Senium (speziell bei Vorliegen einer Zerebralsklerose oder nach Apoplexie) sowie zur Hebung der Stimmungslage (insbesondere bei exogenen Verstimmungszuständen und zur Einleitung psychotherapeutischer Maßnahmen bei gehemmten und depressiven Personen) verwendet werden. Psychotonika besitzen keine Wirkung auf die Grundstimmung; und da sie die innere Spannung und Unruhe intensivieren, können sie sogar ängstliche Erregungszustände auslösen. Aus diesem Grunde sind sie nach *Kielholz* bei allen schweren endogenen depressiven Zustandsbildern kontraindiziert, wobei sie bei agitierten Formen die qualvolle Angst und Unruhe steigern und bei gehemmten Melancholien zu innerer Unruhe und gelegentlich zu plötzlichen Angstattacken mit erhöhter Suicidneigung führen können. In diesen Fällen ist die Anwendung von Neuroleptika (Megaphen, Neurocil, Dominal forte) in Kombination mit Tofranil vorzuziehen. Nur bei leichten, im Abklingen begriffenen Depressionen und bei Melancholien mit ganz flach verlaufenden Affektkurven können morgendlicher Antriebsmangel, Apathie und Müdigkeit mit psychisch anregenden Weckaminen und weckaminähnlichen Pharmaka gelegentlich günstig beeinflußt werden *(Kielholz)*.

Zu den Psychostimulantien gehören seit langem die Verbindungen der **Methamphetamin**-Gruppe (z. B. Pervitin und Isophen) und des **Amphetamin** (Benzedrin, Elastonon). Besonders das in Deutschland verbreitete Pervitin hat eine anregende Wirkung auf das sympathische Nervensystem, wodurch es auf Grund seiner peripheren Angriffspunkte eine Pulsfrequenz- und Blutdrucksteigerung und infolge zentraler Erregung eine Steigerung der psychischen Leistungsfähigkeit und der körperlichen Arbeitsleistung, nicht zuletzt infolge Ermüdungsbeseitigung, bedingt. Allerdings ist die psychotrope und allgemein anregende Wirkung auf wenige Stunden begrenzt und von einem Gefühl psychisch-physischer Erschlaffung gefolgt. Längere Pervitinanwendung kann zweifellos schädliche Folgen haben. Sie führt zu Gereiztheit, Schlaflosigkeit, Herzklopfen, Magen-Darm-Störungen und Kollapsneigung. Kontraindiziert ist Pervitin (ebenso wie die anderen Substanzen der Methamphetamin- und Amphetamin-Gruppe) bei erregten und leicht erregbaren Patienten, bei Kreislaufgestörten mit Hypertonie oder Koronarinsuffizienz, bei Hyperthyreosen und zur Sucht neigenden psychopathischen Individuen.

In der letzten Zeit wurden eine größere Zahl weiterer psychisch stimulierender bzw. tonisierender Präparate entwickelt, welche kurz hinsichtlich ihrer Eigenschaften und Nebenwirkungen charakterisiert werden sollen:

Ritalin, ein Phenylpiperidyl-essigsäuremethylester, liegt hinsichtlich seiner Wirkungsintensität zwischen jener der Weckamine (Pervitin, Benzedrin) und der des Koffeins. Autonomes Nervensystem und Blutdruck werden von ihm kaum beeinflußt; auch besitzt es keine therapeutisch ausnutzbaren appetitzügelnden Eigenschaften. Es eignet sich für Pat. mit gesteigerter Ermüdbarkeit und leichten depressiven Zügen auf neurotischer Basis, ferner zur Kombination mit Neuroleptika, um durch selbige hervorgerufene Müdigkeit und depressive Zustände zu unterbinden. Ein entsprechendes Kombinationspräparat stellt das bereits erörterte Serpatonil (Ritalin + Reserpin) dar. Nicht ganz selten führt Ritalin zu innerer Unruhe, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Appetitlosigkeit.

Preludin (Tetrahydro-oxazin) dient in erster Linie als Appetitzügler bei Adipositas. Infolge Erregung sympathischer Zentren wirkt es stimulierend, aktivitätssteigernd, dämpfend auf das Hungergefühl und leicht euphorisierend. Insgesamt gesehen sind jedoch seine stimulierenden und euphorisierenden Effekte, ebenso seine Herz- und Kreislaufwirkung, geringer als beim Pervitin ausgeprägt. Als unerwünschte Nebenwirkungen können Kopfdruck, Kopfschmerzen, Herzklopfen, motorische Unruhe mit Schlaflosigkeit, Schwächegefühl und Kollapsneigung auftreten.

Weitere Appetitzügler mit zentral stimulierender und antriebssteigernder Wirkung stellen Eventin und Obesin (Cyclohexylmethylaminopropanchlorat) sowie Vencipon, das neben Phenolphthalein Ephedrin in leicht resorbierbarer Form enthält, dar. Sie können auch zur Beeinflussung von Kreislaufregulationsstörungen nach Infektionskrankheiten und Operationen benutzt werden.

Hervorzuheben ist die ausgezeichnete Wirkung des noch in klinischer Prüfung befindlichen Versuchspräparates Homburg 814. Zwar besitzt es eine gewisse Wirkungsverwandtschaft zu den Weckaminen, unterscheidet sich jedoch von selbigen hinsichtlich seiner geringen Kreislaufeffekte sowie seiner geringen Tendenz zur Provokation von Euphorie und motorischer Antriebssteigerung. Es besitzt eine milde zentralbelebende Wirkung unter weitgehendem Zurücktreten psychischer und motorischer Erregungseffekte, vermindert das Ermüdungsgefühl, hebt leicht die Stimmung und steigert die geistigen Fähigkeiten. Unter Berücksichtigung seiner unbedeutenden und nur selten auftretenden Nebenwirkungen (geringe motorische Unruhe, Kopfdruck, Zungenbrennen) verspricht es ein Psychotonikum mit optimaler Fähigkeit für Klinik und Praxis zu werden. — Seine Indikationen entsprechen den eingangs für die Psychotonika aufgeführten.

Beim Katovit handelt es sich um ein Kombinationspräparat, das (neben Vitamin C und B-Komplex) Phenylpyrrolidinpentan enthält, welches den Blutdruck hebt, die Atemfunktion anregt und zentral belebt. Wegen seiner geringfügigen Begleiteffekte hat es sich auch in der Praxis bei den verschiedensten Erschöpfungszuständen und (hypotonen) Kreislaufstörungen bewährt. Lediglich bei Hypertonien, Herzinsuffizienz und Thyreotoxikose ist Zurückhaltung bezüglich seiner Anwendung angezeigt.

Tradon (5-Phenyl-2-imino-4-oxo-oxazolidin) stimuliert die psychisch-physische Leistung und hebt die Stimmungslage, ohne dabei eine nennenswerte subjektive Anregungsintensität oder Weckwirkung zu entfalten. Es bewährt sich bei Ermüdungs- und Erschöpfungszuständen.

Im Metrotonin existiert die Kombination eines Weckamins (N-Dimethylphenylisopropylamin. hydrochlor.) mit einem Barbiturat (Isoamylaethylbarbitursäure), die Verbindung eines Stimulans mit einem Sedativum, wodurch sowohl eine zu starke Dämpfung als auch eine zu starke Anregung verhindert wird. Es wirkt entspannend und ausgleichend, ohne Müdigkeit oder Erregung zu provozieren. Seine Indikationsgebiete sind vor allem Zustände gespannter Erschöpfung, jener Kombination von Überspannung und Übermüdung, unter der heute so viele Menschen leiden, welche auf die üblichen Sedativa mit verstärkter Müdigkeit und Leistungsminderung, auf Stimulantien hingegen mit verstärkter Schlaflosigkeit, Unruhe, Herzklopfen und vasomotorischen Störungen reagieren. Auch bei neurasthenischen Zuständen und psychosomatischen Störungen wirkt es günstig.

Damit ist jedoch die Zahl psychotonisierender Pharmaka noch nicht erschöpft. Bekanntlich besitzen eine ganze Anzahl zentral an-

Tabellarische Übersicht über die wichtigsten psychotropen Substanzen*)

Abkürzungen: apW = antipsychot. Wirkung; DE = Dämpfungseffekt; ADE = Anfangsdämpfungseffekt; DDE = Dauerdämpfungseffekt.

Substanz	Zentrale Wirkung	Weitere Fähigkeiten	Unerwünschte Begleiteffekte und Komplikationen	Hauptindikationen	Tagesdosen (in mg) Klinisch	Ambulant
Neuroleptika wirken zentral dämpfend und antipsychotisch, bekämpfen Angst, Erregung, Verwirrung, Wahnideen und Halluzinationen						
Megaphen (Chlorpromazin)	starke apW, starker ADE, mittlerer DDE	Bewährter Phenothiazinkörper mit dem größten Wirkungsspektrum; wirkt u. a. antiemetisch, adrenolytisch, spasmolytisch u. potenzierend auf Analgetika, Narkotika und Hypnotika	1. Kreislaufstörungen mit orthostatischem Blutdruckabfall, Tachykardie u. Kollapsgefahr (Antidot: Noradrenalin) bei hoher Dosierung 2. Extrapyramidale Phänomene 3. Benommenheit, vermehrtes Schlafbedürfnis, nächtliche Erregungs- und Verwirrtheitszustände 4. Vegetative Organsymptome, z. B. Mundtrockenheit, Obstipation 5. Senkungsbeschleunigung, Leukozytose, aber auch Leukopenie 6. Komplikationen: Dermatosen, cholostat. Ikterus, Agranulozytose, schmerzhafte Infiltrate	Angst-, Erregungs- und Verwirrtheitszustände, vorw. bei Psychosen des schizophren. Formenkreises sowie bei organischen und symptomat. Psychosen, Manien, Alkoholdelir und Toxikomanie. Schlafstörungen, zentrales Erbrechen, Prämedikation bei Operationen, vegetative Schmerzzustände, neuro-vegetative Organstörungen	25—400	25—150
Atosil (Promethazin)	geringe apW, mittelstarker ADE und DDE	histamininhibitorisch, vago- u. spasmolytisch, schwach analgetisch	Müdigkeit, Dösigkeit; in höheren parent. Dosen orthostat. Kreislaufstörungen, selten (bei Dyspnoe) Angst- und Verwirrungszustände	(psychogene) Schlafstörungen, Allergosen, Prämedikation bei Operationen und Schmerzbekämpfung	25—150	25—100
Repeltin (Trimeprazin)	geringe apW, mittlerer ADE, schwacher DDE	antipruriginös	wie Atosil	Allergosen, vor allem als Antipruriginosum bei juckenden Hautaffektionen	30—100	5—30
Verophen Protactyl (Promazin)	anfangs starke, allmählich nachlassende apW, mittlerer ADE, schwacher DDE	schwach vegetativ dämpfend	wie Megaphen, nur wesentlich schwächer und seltener	wie Megaphen; spez. bei akuten Erregungszuständen und für die Praxis zur Erhaltungstherapie nach klin. Megaphen- oder Neurocil-Medikation	75—400	50—150
Dominal (forte) (Prothipendyl)	wie Verophen, parenteral wesentlich stärker zentral dämpfend als per os	vegetativ dämpfend, histamininhibitorisch	gute Verträglichkeit. In höheren (parent.) Dosen Müdigkeit, Dösigkeit und orthostat. Kreislaufstörungen. Kein Ikterus, keine Dermatosen	wie Megaphen; für Klinik (per os und parenteral) und Praxis (per os, bei akuten Erregungszuständen i. m. und i. v.) gleich gut geeignet	120—480	60—180
Soprintin (Acetylpromazin)	mittlere apW, mittlerer DE		ähnlich Megaphen, nur schwächer und seltener	wie Megaphen	50—100	10—50
Neurocil (Levomepromazin)	starke apW, starker ADE und DDE	stark vegetativ dämpfend, histamininhibitorisch. Phenothiazinkörper mit der stärksten analgetischen Wirkung	wie Megaphen, jedoch stärkere zentrale Dämpfung und orthostat. Kreislaufstörungen, dagegen seltener a- und dyskinetische extrapyramidale Störungen und Hauterscheinungen	wie Megaphen; vor allem bei lang anhaltenden Erregungszuständen. Bei ängstlich gefärbten Depressionen kombiniert mit Tofranil. Zur Schlaftherapie und Schmerzbekämpfung	100—300	25—100
Pacatal (Mepazin)	mittelstarke apW und DE	vagolytisch, keine Tachykardie	geringer als bei Megaphen; nur selten Dermatosen. In höherer Dosierung Mundtrockenheit, Obstipation, Akkommodations- und Miktionsstörungen, selten Verwirrungszustände	ähnlich wie Megaphen; beste Wirkung bei Kombination mit Megaphen	75—400	50—150
Melleril (Thioridazin)	schwache apW, schwacher DE		gute Verträglichkeit. In höherer Dosierung zuweilen Müdigkeit, Apathie und Kreislaufstörungen. Selten extrapyramidale Phänomene	ähnlich wie Megaphen; besonders geeignet zur Erhaltungstherapie und zur Anwendung in der Ambulanz	100—400	30—150
Taxilan (Perazin)	relativ schwache apW, geringer DE		geringe orthostat. Kreislaufstörungen, anfangs Müdigkeit und Antriebsminderung. Relativ häufig hyperkinetisch-dystone Störungen; selten Agranulozytose und allergische Hauterscheinungen.	wie Megaphen; speziell bei Syndromen affektiver Erregung, emotionaler Gespanntheit, psychomotor. Unruhe und depressiven Syndromen. Besonders für die Praxis und zur Erhaltungstherapie	100—600	75—150
Nipodal (Chlorperazin)	schwache apW, geringer DE	antiemetisch	Trockenheit der Schleimhäute, Akkommodationsstörungen, psychomotorische Unruhe, hyperkinetisch-dystone und parkinson-ähnliche Phänomene (häufiger als bei Megaphen), Somnolenz	Erbrechen versch. Ursache, Nausea, Migräne, Kopfschmerz, Erregungs-, Angst- und Unruhezustände	30—150	10—30
Decentan (Perphenazin)	relativ starke apW, geringer DE	antiemetisch	ähnlich Taxilan und Nipodal	wie Nipodal und Taxilan	12—24	4—12
Serpasil, Rivasin Sedaraupin Rausedan (Reserpin)	mittelstarke apW, mittlerer DE	sympathikolytisch, blutdrucksenkend, pulsverlangsamend	kardiovaskuläre, vegetative, extrapyramidale und psychische Phänomene, besonders Bradykardie, Blutdrucksenkung, Parkinsonismus, Depressionen, exzito-motorische Erregungszustände	Angst- und Spannungszustände, hypomanische Stimmungslage, Hyperthyreose, Hypertonie, Delirium tremens	4—15	0,75—3
Frenquel	geringer DE, antihalluzinatorisch		unbedeutend	Halluzinationen verschiedener Ursache, einschl. bei Alkoholdelir	100—400	

Tabellarische Übersicht über die wichtigsten psychotropen Substanzen

Substanz	Zentrale Wirkung	Weitere Fähigkeiten	Unerwünschte Begleiteffekte und Komplikationen	Hauptindikationen	Tagesdosen (in mg) Klinisch Ambulant
Tranquilizer wirken allgemein sedativ, beeinflussen innere Spannung und Unruhe					
Miltaun, Aneural, Cyrpon, Restenil (Meprobamat)	sedativ, jedoch nicht hypnotisch oder antipsychotisch	geringfügig muskelrelaxierend, keine unmittelbare Wirkung auf das Vegetativum	zuweilen Müdigkeit, Dösigkeit, Antriebsminderung, affektive Verflachung, Beeinträchtigung der Merk-, Urteils- und Reaktionsfähigkeit. Vereinzelt Durchfälle und paradoxe Erregungszustände	Angst- und Spannungszustände, leichte depressive Verstimmungen und psychosomatische Störungen, Angstträume	600—2400
Gamaquil (Phenylpropyl-Carbamat)	sedativ	relaxierend auf (psychogene) Verspannungen der Skelettmuskulatur	Übelkeit, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen	Angst- und Beklemmungszustände, (psychogene) Nackenkopfschmerzen, u. a. schmerzhafte Muskelverspannungen	1200—2400
Suavitil (Benactyzin)	wie Meprobamat	anticholinergisch, spasmolytisch	Mundtrockenheit, Pupillenerweiterung, Apathie, Nausea	wie Meprobamat	2—10 (Latenzzeit 3 Tage bis 3 Wochen)
Atarax (Hydroxyzin)	wie Meprobamat	leicht spasmolytisch u. histamininhibitorisch	Mundtrockenheit, Hautjucken, Kopfschmerzen	wie Meprobamat	30—90
Covatix (Captodiamin)	mild entspannend		unwesentlich (selten: Magenbeschwerden)	Stimmungslabilität, leichte neurotische und psychoreaktive Organstörungen, Spannungszustände	150—400 (Latenzzeit 4 bis 14 Tage)
Methyl-Pentinol (Subcortalum, Oblivon, Pentinol)	sedativ		in höherer Dosierung zuweilen Übelkeit und Erregungszustände	Angst-, Spannungs- und Erregungszustände, psychogene Schlafstörungen	100—400
Reorganin (Guajakolglyzerinäther)	sedativ		unwesentlich	wie Methyl-Pentinol	2—5 g
Thymoleptika wirken stimmungshebend, beeinflussen depressive Verstimmung und psychomotorische Hemmung					
Tofranil (Imipramin)	stimmungshebend, antriebssteigernd, sedativ	appetitsteigernd, gering vagolytisch	Trockenheit der Schleimhäute, Akkommodationsstörungen, Tachykardie, Schweißneigung, Tremor, Parästhesien, Kreislaufstörungen. Selten Pruritus, allerg. Hauterscheinungen und paradoxe Erregungszustände	Depressionen, vor allem endogene und involutive	75—300 25—150 (Latenzzeit 8 bis 14 Tage)
Marsilid (Iproniazid)	primär antriebssteigernd, sekundär stimmungshebend,	appetitsteigernd, vermindert Schmerz u. Anfallsbereitschaft bei Angina pectoris	Blutdrucksenkung, Schwindel, Kopfschmerz, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Psycholabilität, Miktionsstörungen, Obstipation, Mundtrokkenheit; selten Psychosen, Herzinfarkt, Anämien, Leberschäden	Depressionen, Antriebsverlust, psychomotorische Gehemmtheit, therapieresistente Angina pectoris	50—150 25—75 (Latenzzeit 1 bis 2 Wochen)
Psychotonika wirken allgemein belebend, beeinflussen Ermüdung und Antriebsmangel					
Weckamine wie **Pervitin** (Methamphetamin) u. **Elastonon, Benzedrin** (Amphetamin)	müdigkeitsvertreibend, stimmungshebend, leistungssteigernd	pulsfrequenz- u. blutdrucksteigernd	Herzklopfen, Kollapsneigung, Katerstimmung, Sucht, Schlaflosigkeit, Gereiztheit, Rauschzustände, psychotische Reaktionen	psychisch-physische Erschöpfungszustände, spez. nach Operationen und Infektionskrankheiten, Inagilität im Senium, exogene Verstimmungszustände, zur Einleitung von psychotherapeutischen Maßnahmen bei gehemmten Personen. Kombination mit Neuroleptika und Tranquilizern	Pervitin: 3—15 3—6
Ritalin (Phenyl-piperidylessigsäuremethylester)	ähnlich Pervitin, nur schwächer	geringe Puls- und Blutdruckwirkung, geringe Suchtgefahr	innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Appetitlosigkeit, selten psychot. Reaktionen	wie Pervitin	10—40
Preludin (Tetrahydrooxazin)	psychisch stimulierend, leicht euphorisierend, aktivitätssteigernd	appetitzügelnd, geringe Kreislaufwirkung	Kopfschmerz, Kopfdruck, Herzklopfen, innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Schwächegefühl, Kollapsneigung	als Appetitzügler bei Adipositas, ferner wie Pervitin und Ritalin	25—100
Homburg 814	zentral belebend, stimmungshebend, müdigkeitsvertreibend, leistungssteigernd	geringe Kreislaufeffekte	gute Verträglichkeit, nur selten innere Unruhe, Kopfdruck und Zungenbrennen	wie Pervitin und Ritalin	50—400

*) Anmerkung. Die Übersicht über die derzeit in Deutschland am meisten angewendeten psychotropen Substanzen erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, auch bezüglich der Indikationen und unerwünschten Begleiteffekte. Sie stützt sich auf umfangreiche eigene Erfahrungen unter Berücksichtigung des angegebenen Schrifttums. — Bei der Dosierung wurden jeweils die kleinsten und Maximaldosen der Pharmaka vermerkt. Sowohl in der Klinik als auch in der Praxis bleiben die Maximaldosen psychiatrischen Indikationen vorbehalten. Für die internmedizinische Behandlung in der Klinik können die ambulanten Maximaldosen als Maßstab für die Dosierung dienen. Orthostatische Kreislaufstörungen können, in Abhängigkeit von der individuellen Reaktionslage, grundsätzlich bei der Verabreichung eines jeden Neuroleptikums auftreten, wenn sie auch unter Chlorpromazin und Levomepromazin besonders häufig und intensiv sind (Gegenmaßnahmen bei Kollaps: Patientin horizontal lagern, ½—1 Amp. Noradrenalin bzw. Novadral s. c. oder i. m., ggf. 15—25 Tropfen Novadral per os). Alle Neuroleptika potenzieren, in Abhängigkeit von ihrem zentralen Dämpfungseffekt, mehr oder weniger intensiv Narkotika, Hypnotika, Alkohol, Opiate, aber sich auch gegenseitig. Ihre Anwendung bei Barbiturat- und akuten Alkoholvergiftungen ist deshalb kontraindiziert.

greifender **Kreislaufmittel** neben ihrer Kreislaufwirkung einen günstigen Einfluß auf die Stimmungslage. Genannt seien nur das Koffein, Cardiazol-Koffein, Ephedrin und Peripherin, welche dank ihrer kreislauf- und psychotonisierenden Fähigkeiten ein Gefühl der körperlichen Frische und erhöhter Leistungsfähigkeit hervorrufen können.

Daß manche **Analgetika** eine psychisch-stimulierende Wirkung besitzen, vor allem, wenn es sich um Koffein (und Phenacetin) enthaltende Kombinationspräparate (wie z. B. Saridon, Cafaspin und Thomapyrin) handelt, ist allgemein bekannt und wird auch therapeutisch ausgenutzt. Diese koffeinhaltigen Arzneimittelkombinationen lassen den allgemein dämpfenden Einfluß analgetischer Substanzen vermissen und bewirken eine elektive Herabsetzung der Schmerzempfindung. Außerdem besitzen sie müdigkeitslindernde und belebende Fähigheiten, weshalb sie manchmal auch zur Vertreibung von Müdigkeit, Apathie, depressiven Verstimmungen und Unlustgefühlen (im Verlaufe von Spannungskopfschmerzen) infolge chronischer psychisch-physischer Überforderung mißbraucht werden. Aber selbst bei heftigen Schmerzen vermögen sie durch Schmerzbefreiung Wohlbehagen, Entspannung und Hebung der Stimmungslage im Sinne einer Entlastungseuphorie herbeizuführen. Vor allem sind es jedoch die Opiate und das Morphin, seltener die halbsynthetischen Morphinderivate, welche neben der Schmerzlinderung eine Beseitigung leiblicher und seelischer Unlustgefühle sowie Euphorie zur Folge haben. Die Gefahr längerer Anwendung dieser Analgetika im engeren Sinne besteht darin, daß der Patient nicht mehr die Befreiung vom Schmerz erwartet, sondern die begleitende Steigerung des Lebensgefühls, die Beseitigung dysphorischer Spannungen, die Euphorie sucht und in eine psychisch-physische Abhängigkeit von diesen Substanzen gerät.

Von den **Hormonen** ist es besonders das Cortison, das zuweilen eine psychische Stimulierung bewirkt, die sich bei apathischen, verstimmten sowie psychomotorisch inagilen Individuen (z. B. mit einer Zerebralsklerose und dem Zustand nach Apoplexie) einmal günstig auswirken, bei andauernder hoher Dosierung aber auch zu Erregungszuständen und Psychosen führen kann. — Die Bedeutung der Sexualhormone für die Beeinflussung psychischer Störungen ist verhältnismäßig gering. Kombinierte Sexualhormone (Oestrogen + Androgen) entfalten manchmal bei leichten klimakterischen Depressionen, Erregungs- und Verstimmungszuständen eine psychotrope Wirkung, vor allem wenn sie mit stärkeren somatischen Ausfallserscheinungen gekoppelt sind. Stärkere Involutionsdepressionen sprechen hingegen kaum an. Ein kurzfristiger Behandlungsversuch ist eventuell noch bei leichten endogenen Depressionen sowie bei prämenstruellen Spannungs- und Verstimmungszuständen gerechtfertigt.

Die vorstehenden Ausführungen geben einen Überblick über die wichtigsten klinischen Wirkungen und Nebenwirkungen der psychotropen Substanzen, unter bewußter Vernachlässigung ihres z. T. noch sehr umstrittenen Wirkungsmechanismus. Ihre große Indikationsbreite weist bereits darauf hin, daß sie nicht ätiotrop, sondern symptomatisch wirken und lediglich mittelbar die den psychischen Störungen zugrunde liegenden zentralnervösen Vorgänge zu beeinflussen vermögen. Sie vermochten deshalb auch keineswegs z. B. die altbewährten Sedativa (Baldrian- und Brompräparate) und Hypnotika (Barbiturate) zu verdrängen, die speziell in der Praxis bei geringeren Nebeneffekten oftmals zuverlässiger wirken. — Ähnliches gilt für die vegetativen Dämpfungsmittel vom Typ des Bellergal, welches besonders in der retard-Form hinsichtlich der Beeinflussung neurovegetativer und psychischer Funktionsstörungen bei optimaler Verträglichkeit Hervorragendes zu leisten vermag.

Jeder Behandlung mit psychotropen Substanzen sollte nach Möglichkeit eine sorgfältige Erhebung der biographischen und Krankheitsanamnese, unter besonderer Berücksichtigung des somatischen und psychischen Beschwerdekomplexes sowie des Ausdrucks- und Allgemeinverhaltens, ferner eine gewissenhafte Allgemeinuntersuchung vorausgehen. In der Unterlassung dieser Maßnahmen sowie in der Unkenntnis der unterschiedlichen Eigenschaften, Indikationen, Gegenindikationen und Nebenwirkungen der psychotropen Pharmaka dürfte häufig die Ursache für therapeutische Fehlschläge zu suchen sein; abgesehen davon, daß dieser symptomatischen Pharmakotherapie psychischer Störungen an sich Grenzen gesetzt sind. — Wie bereits an anderer Stelle betont, findet der überlastete Arzt heutzutage leider nur noch selten die Zeit für ein fruchtbares Gespräch mit seinen hilfesuchenden Patienten. Nur allzu schnell ist er dazu geneigt, alle jene Beschwerden, die sich mit den Ergebnissen seiner physikalischen und chemischen Untersuchungen nicht objektivieren lassen, als „psychogen überlagert" zu deklarieren und mit psychotropen Substanzen förmlich zuzuschütten. Dieses Verhalten ist um so mehr zu verwerfen, als die Behandlung mit psychotropen Pharmaka häufig gar keine echte Therapie darstellt, sondern, wie *H. Hoff* nachdrücklich betont, nur die Grundlage für eine Behandlung bildet, die immer und in erster Linie in einer psychotherapeutischen Führung bestehen muß. Jeder Arzt sollte sich deshalb der Verantwortung bewußt sein, die er mit der Verordnung psychotroper Substanzen auf sich nimmt und welche durch die Vielzahl ihrer unerwünschten somatischen und psychischen Begleiteffekte und Komplikationen noch vergrößert wird!

Schrifttum: Arnold, O. H.: Wien. med. Wschr., 109 (1959), S. 892. — Baeyer, W. v.: Nervenarzt, 30 (1959), S. 1. — Bente, D.: Mercks Jahresbericht, 70 (1956/57), S. 25. — Bente, D. u. Itil, T.: Arzneimittel-Forsch., 4 (1954), S. 418. — Boor, W. de: Pharmakopsychologie und Psychopathologie. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956. — Conrad, K., Domanowsky, K. u. Wieser, St.: Fortschr. Neurol. Psychiat., 24 (1956), S. 505. — Decourt, Ph.: Ärztl. Forsch., 9 (1955), S. 1/166; ders.: Therapie, 8 (1953), S. 846. — Deniker, P.: Hibernothérapies et médicaments neuroleptiques en thérapeutique psychiatrique (Doin, Paris, 1957). — Engelmeier, M.-P.: Nervenarzt, 2 (1956), S. 1515; ders.: Mschr. Psychiatr., 131 (1956), S. 89; ders.: Psychiat. Neurol., Basel, 138 (1959), S. 47; ders.: Therapiekongreß Karlsruhe, 1959. — Flügel, F.: Ärztl. Wschr., 12 (1957), S. 132; ders.: Bayr. Psychiater-Kongr. in Kaufbeuren, 29. 5. 1959; ders.: Nervenarzt, 30 (1959), S. 241. — Flügel, F. u. Bente, D.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 2071. — Friesewinkel, H.: Ther. d. Monats, Mannheim, 8 (1958), S. 78. — Gäde, E. B. u. Heinrich, K.: Fortschr. Neurol. Psychiat., 23 (1955), S. 323. — Hippius, H.: Berl. Med., 9 (1958), S. 49; ders.: Ref. Zbl. Neurol., 145 (1958), S. 168. — Hippius, H. u. Kanig, K.: Ärztl. Wschr., 13 (1958), S. 501; dies.: Fortschr. Neurol. Psychiat., 26 (1958), S. 582. — Hoff, H.: M.-Kurse ärztl. Fortbild. (1957), H. 8; ders.: Wien. Klin. Wschr., 68 (1956), S. 97. — Jacobi, O., Ilker, H. G. u. Pietrucha, L.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 1430. — Jantz, H.: Med. Klin., 4 (1957), S. 159; ders.: Fortschr. Neurol. Psychiat., 25 (1957), S. 639; ders.: M.-Kurse ärztl. Fortbild. (1959), H. 8, S. 387. — Jolly, E. R.: Circulation, Vol. XX (1959), S. 1; ders.: Persönl. Mitteilung. — Jost, F.: Medizinische, Nr. 47 (1958), S. 1900. — Kleinsorge, H.: Med. Klin., 54 (1959), S. 409. — Kleinsorge, H. u. Rösner, K.: Die Phenothiazinderivate in der Medizin. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1958. — Kielholz, P.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 87 u. 107; ders.: Acta psychosomat., Nr. 2 (1959). — Kielholz, P. u. Battegay, R.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 763. — Kless, H.: Arzneimittel-Forsch., 8 (1958), S. 623. — Kline, N. S.: Marsilid-Sympos., New York, Nov. 1957. — Kopera, H.: Wien. klin. Wschr., 67 (1955), S. 867 u. 887. — Kuhn, R.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 1135. — Kulenkampff, C. u. Tornow, G.: Nervenarzt, 27 (1956), S. 178. — Labhardt, F.: Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat., 79 (1957), S. 2; ders.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), S. 75 u. 105. — Laborit, H. u. Huguenard, P.: Presse méd., 59 (1951), S. 1329. — Laborit, H., Huguenard, P. u. Alluaume, R.: Presse méd., 60 (1952), S. 206. — Laubenthal, F.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 1749; ders.: Therapiekongreß Karlsruhe, 1959. — Lehner, F. H.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), S. 209. — Linke, H.: M.-Kurse ärztl. Fortbild., 7 (1957), S. 453; ders.: Therapiewoche, 6 (1957), S. 386; ders.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 969; ders.: Dtsch. Ges. Wesen, XVI (1959), S. 1469. — Lutz, K.: Praxis, 48 (1959), S. 765. — Maurer, H.: Schweiz. med. Wschr., 88 (1958), S. 617. — Mayer-Gross, W.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 53. — Müller-Hegemann, D.: Phenothiazin- und Rauwolfia-Therapie. Schriftenreihe d. ärztl. Fortbild., Bd. III. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1959. — Pöldinger, W.: Praxis, 48 (1959), S. 58. — Sattes, H.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 1865. — Sauter, R.: Praxis, 48 (1959), S. 140. — Schweizer, W. u. Planta, P. v.: Schweiz med. Wschr., 88 (1958), S. 882. — Selbach, D. u. Selbach, H.: Nervenarzt, 27 (1956), S. 145. — Staehelin, J. E.: Schweiz. med. Wschr., 85 (1955), S. 1205. — Staehelin, J. E. u. Labhardt, F.: Encéphale, 45 (1956), S. 211. — Steinbereithner, K., Lembeck, F. u. Hift, St.: Künstlicher Winterschlaf. Wien-Innsbruck, 1955. — Taubmann, G.: Nervenarzt, 28 (1957), S. 264. — Truitt, E. B.: Klin. Wschr., 37 (1959), S. 577. — Trummert, W. u. Boehm, G.: Revista Psiq. y Psicol. Med. (Span.) III, (1955), Nr. 3, S. 223. — Wende. S. u. Ziolko, H. U.: Ärztl. Wschr., 12 (1957), S. 758. — Wirth, W.: Dtsch. med. Wschr., 82 (1957), S. 1745; ders.: M.-Kurse ärztl. Fortbild. (1959), S. 382. — Zech, K.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 1540.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Linke, Med. Klinik d. Med. Akademie, Magdeburg, Leipziger Str. 44.

DK 615.782 - 011/ - 017

STIMMEN DER PRAXIS

Gefahren der Gummibandagen

von WALTER ROESCH

Zusammenfassung: Zirkuläre Gummibandagen, die von kleinen Kindern dauernd getragen werden, wirken sich auf das Knochensystem sehr nachteilig aus. Es kommt in kurzer Zeit zu Knochenatrophien und schweren Knochendeformitäten.

Summary: Circular rubber bandages, which are constantly worn by small children, have a very injurious effect on the bone system. Bone atrophy and severe deformations occur within a short time.

Résumé: Les bandages circulaires en caoutchouc, portés en permanence par de petits enfants, exercent une action très préjudiciable sur le système osseux. Il se produit à bref délai des atrophies osseuses et de graves malformations des os.

Wegen seiner hervorragenden Eigenschaften wird der Gummi in der Heilkunde sehr vielseitig verwendet. Er ist aus der Diagnostik und Therapie heute nicht mehr wegzudenken. Dennoch bringt seine Anwendung in manchen Fällen auch gewisse Gefahren mit sich. Ein besonders in die Augen fallendes Beispiel für Schäden durch den Gummi ist mir bei einem etwa 4j. Knaben in Erinnerung. Dieses Kind hatte einen Leistenbruch, der bekanntlich mit Bandagen in diesem Alter nicht behandelt werden kann. Der damals behandelnde Arzt versuchte trotzdem ein besonderes B r u c h b a n d, das die Operation überflüssig machen und den Bruch zur Spontanheilung, entsprechend den Nabelbrüchen der Kinder, bringen sollte. Er ließ ein Bruchband anfertigen, das ganz aus Gummischläuchen bestand, die miteinander verbunden waren und mit einer Luftpumpe aufgepumpt werden konnten. So wurde auch in der Pelottengegend ein dauernder und zuverlässiger Druck auf den Bruch ausgeübt und der Leistenkanal komprimiert. Es dauerte gar nicht lange, da war das Becken des Kindes vollständig komprimiert. Es sah aus, als hätte man mit beiden Händen das Becken einer an Osteomalazie verstorbenen Frau von den Seiten her zusammengedrückt. In diesem Zustande kam das Kind wegen einer anderen Krankheit zufällig in meine Behandlung. Was aus dem Becken später geworden ist, entzieht sich meiner Kenntnis. Es ist einleuchtend, was dieses Gummischlauchbruchband bei einem Mädchen für spätere Entbindungen für einen Schaden hätte anrichten können.

Der zweite Fall betrifft ebenfalls ein kleines Kind, dem wegen eines Kniegelenkschadens von einem Chirurgen ein G u m m i k n i e g ü r t e l verordnet worden war. Nach sechs Wochen war das Kniegelenk im Gegensatz zum übrigen Bein sanduhrförmig eingeschnürt. In beiden Fällen hatten also die Gummibandagen den Knochen im Wachstum hochgradig geschädigt.

Allgemein bekannt ist, daß junge Mädchen ein Gummimieder tragen, das nicht geknöpft zu werden braucht, sondern wegen der Dehnbarkeit des Gummis über die Hüften gezogen werden kann. Natürlich wird es zur Nachtzeit nicht getragen. Dies ist wohl auch der Grund, weswegen Beckendeformierungen durch dieses Gummimieder bei z. B. sechzehnjährigen Mädchen bisher nicht sicher beobachtet werden konnten.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. W. R o e s c h, Bad Wörishofen, Adalbert-Stifter-Str. 8

DK 615.477.6 - 06

THERAPEUTISCHE MITTEILUNGEN

Aus dem Nordisk Insulinlaboratorium und Niels Steensens Hospital, Gentofte, Dänemark (Direktor: Dr. med. *H. C. Hagedorn*)

Zink-Protamin-Insulin in kristallinischer Suspension*)

von CH. KRAYENBÜHL und J. E. POULSEN

Zusammenfassung: Ein Zink-Protamin-Insulin Präparat als eine ursprünglich kristallinische Suspension wird beschrieben.

In dem Präparat, das mit Phosphat gepuffert ist, ist der Gehalt von Protamin, Zink und anderen Komponenten innerhalb der Grenzen des alten, ursprünglich amorphen ZPIs.

Die Kristalle der neuen kristallinischen Suspension sind von gleichartiger Form und ändern sich nicht während Lagerung unter gewöhnlichen Bedingungen.

Im Gegensatz zu dem alten amorphen Präparat bindet das neue kristallinische Produkt, wenn mit Altinsulin in Auflösung gemischt, nur eine geringe Menge des zugesetzten Insulins.

Die klinische Wirkung auf den Blutzucker ist für das alte und das neue Präparat identisch. Das neue Präparat kann jedoch mit Altinsulin sowie mit Protamin-Insulin NPH in der Spritze gemischt werden — ohne eine bemerkenswerte Änderung der charakteristischen zeitmäßigen Wirkung der Komponenten solcher Mischungen auf den Blutzucker zu verursachen.

Summary: A Protamine-Zinc-Insulin preparation as a primarily crystalline suspension has been described.

The preparation buffered with phosphate buffer has the content of protamine, zinc, and other components within the limits of the old primarily amorphous PZI.

The new crystalline suspension has crystals of uniform shape, and the crystals do not change during storage under usual conditions.

Contrary to the old amorphous preparation the new crystalline preparation will only bind a small part of unmodified insulin, if such insulin is added to the solution.

The clinical effect on the blood sugar is identical for the new PZI and the old PZI. The new preparation, however, can be mixed in the syringe both with regular (unmodified) insulin and/or Protamine-Insulin NPH without any noticeable change in the characteristic timing of the effect of the components of such mixtures on the blood sugar.

"ZPI" is identical to "Protamin-Zinc-Insulin".

Résumé: Description d'une préparation d'Insuline Zinc-Protamine sous forme d'une suspension originellement cristallisée.

La préparation au tampon de phosphate a une teneur en protamine, zinc et autres composants dans les limites de l'ancienne Insuline Zinc-Protamine originellement amorphe.

La nouvelle suspension cristalline a des cristaux d'une forme homogène, et les cristaux ne changent pas pendant le stockage aux conditions habituelles.

Contrairement à l'ancienne préparation amorphe, la nouvelle préparation cristalline fixera seulement une petite quantité d'Insuline ordinaire, si une telle insuline est additionnée à la solution.

L'effet clinique sur la glycémie est la même pour la nouvelle que pour l'ancienne Insuline Zinc-Protamine. Le nouveau produit peut cependant être mélangé dans la seringue avec l'Insuline ordinaire et/ou avec l'Insuline Retard NPH — sans aucune modification remarquable de la durée de l'effet caractéristique des composants de tels mélanges sur la glycémie.

« ZPI » est identique à « Insuline Zinc-Protamine ».

Fortschritte in der Chemie der Verzögerungs-Insuline haben es ermöglicht, diese mit unterschiedlicher Wirkung auf den Blutzuckerspiegel herzustellen.

In vielen Fällen benötigt man ein Insulinpräparat mit sehr schneller Wirkung auf den Blutzucker, wie das gewöhnliche Insulin (Altinsulin) in Lösung. Dieses Präparat ist im Koma und in einigen Fällen von interkurrenten Krankheiten bei Zuckerkranken, welche gewöhnlich durch eine tägliche Injektion eines Präparates mit intermediärer oder langsamer Wirkung befriedigend reguliert werden können, unentbehrlich. Deshalb muß Altinsulin für die Behandlung von Diabetes mellitus immer vorhanden sein.

Es ist Aufgabe der Insulin-Laboratorien gewesen, Präparate, die für den größten Prozentsatz der Diabetiker geeignet sind, zu entwickeln. Man hat festgestellt, daß solche mit einer intermediären verlängerten Wirkung, wie Protamin-Insulin Retard NPH (Insulinum isophanum) oder Insulin Lente, für eine sehr große Zahl von Diabetikern, in einer täglichen Injektion gegeben, geeignet sind.

Bisweilen (und besonders bei jugendlichen Fällen) ist es jedoch nicht möglich, eine gute Einstellung der Zuckerkrankheit mit e i n e r täglichen Injektion eines einzigen Präparates zu erreichen. In solchen Fällen ist es ein Vorteil, die schnelle Wirkung des gewöhnlichen Insulins (Altinsulins) mit der protrahierten Wirkung von Insulin mit mäßig oder stark verzögerter Wirkung zu kombinieren. Man fand, daß die kristallinische Suspension von Protamin-Insulin Retard NPH in der Spritze vor der Injektion mit Altinsulin gemischt werden kann, ohne bemerkenswerte Veränderung der charakteristischen Wirkungsdauer der beiden Komponenten der Mischung zu verursachen.

Nachdem das Protamin-Insulin von *Hagedorn u. Mitarb.* (8) eingeführt war, wurde das **Zink-Protamin-Insulin** (ZPI) von *Fisher* und

*) Wir danken Dr. pharm. Frau *M. Schou* für ihre wertvolle technische Hilfe in der chemischen Arbeit.

Scott (6) entwickelt und wird seit 1936 verwendet; die Wirkung des ZPI's setzt später ein und hat eine längere Dauer als die Wirkung von Protamin-Insulin Retard (NPH). Das originale ZPI, dessen Herstellung in den amerikanischen und britischen Pharmakopoeen beschrieben ist, ist eine Suspension eines ursprünglich amorphen Niederschlages von Insulin mit Protamin und Zink. Hierbei wird ein nicht übersehbarer Anteil von Protamin-Insulin im Laufe der Zeit kristallinisch ausgefällt. Dieses Präparat kann sich deshalb während der Lagerung ändern, da die suspendierten Partikel nicht homogen sind.

Das ZPI wurde sehr oft in **Mischungen mit Altinsulin** verwendet. Solche Mischungen sind in den führenden Monographien (1, 2, 3, 4, 5, 9) innerhalb der Behandlung von Diabetes mellitus diskutiert worden. Es ist der Nachteil eines solchen Mischungsverfahrens gewesen, daß der größte Teil des zugesetzten Altinsulins als ZPI zum Niederschlag gebracht worden ist und somit eine zeitmäßige Wirkung, dem ZPI entsprechend, bekommen hat. Wegen des unvoraussehbaren Grads von Kristallisation des ZPI's kann die Bindung des zugesetzten Altinsulins hinsichtlich des Ausmaßes stark variieren.

Das Problem ist vor kurzem von *R. Foit, E. Zikmund, R. Sieberová* und *Z. Pádr* (7) behandelt worden, und diese Verfasser haben, ganz wie wir, festgestellt, daß das gewöhnliche amorphe ZPI praktisch genommen alles Altinsulin, das zugesetzt wird, bindet, wodurch seine schnell einsetzende Wirkung aufgehoben wird.

Eine neue Methode zur Herstellung einer ZPI-Modifikation mit lang anhaltender Wirkung ist im Nordisk Insulinlaboratorium entwickelt worden, mit dem Resultat, daß eine gleichartige kristallinische Suspension von Insulin, Protamin und Zink entsteht. — Das Präparat ist wie das gewöhnliche ZPI mit Phosphat gepuffert, und alles vorhandene Insulin, Protamin und Zink befindet sich im Niederschlag. Die Zusammensetzung entspricht den genannten Pharmakopoeen.

Der Grund, weshalb **das neue ZPI** sich für die Mischung mit Altinsulin besser eignet, ist der, daß nur ein geringer Teil des Letzteren während der Mischung gebunden ist. Diese Charakteristik ist außerordentlich gut für alle Verhältnisse, wenn Altinsulin in neutraler Lösung (d. h. pH: 7,3, dem ZPI ähnlich) für das gemischte Präparat verwendet wird.

Das kristallinische ZPI ist indessen genügend gepuffert, um Mischungen von bis zu mindestens drei Teilen des sauren Altinsulins zu einem Teil des ZPIs zu gestatten. Höhere Proportionen von Altinsulin zu ZPI kann das pH zur isoelektrischen Zone des Insulins verändern.

Um irgendwelches Risiko enzymatischer Zersetzung des Insulins zu vermeiden, ist es eine allgemeine Regel, daß Altinsulin als eine saure Lösung hergestellt werden muß; dies dürfte aber bei hochgereinigtem Insulin nicht notwendig sein.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Menge von ungebundenem Insulin in verschiedenen Mischungsproportionen zwischen ZPI und Altinsulin in Lösung. Die Abszisse zeigt die Fraktion des ZPIs zum Altinsulin für die ganze Menge von 40 Einh. pr. ml. Die Ordinate zeigt die Menge von ungebundenem Insulin in Einh. pr. ml.

Methode:

Nachdem die beiden Präparate in gewissen Mengen gemischt worden sind, wird der kristallinische ZPI-Niederschlag durch Zentrifugierung beseitigt und der Insulingehalt des Überstehenden bestimmt. Eine Messung dieses Insulingehaltes kann ohne weiteres durch Feststellung der Menge von Protamin, die für den isophanen Niederschlag des in gewissen Quantitäten vom Zentrifugat vorhandenen Insulins notwendig ist, erfolgen. Das Protamin ist in einer bestimmten Menge als Protaminsulfat zugesetzt. Das Prinzip für die Isophanbestimmung ist bereits früher beschrieben worden (10). Unter früher festgesetzten Bedingungen wie Temperatur, Pufferkonzentration und pH-Wert ist die Menge von Protamin, die für einen isophanen Niederschlag des Insulins erforderlich ist, direkt proportional der Menge des Insulins.

Abb. 1 zeigt die Menge von freiem Insulin in den Mischungen, wenn die Suspension von kristallinischem Zink-Protamin-Insulin und die Lösung von Altinsulin denselben pH-Wert 7,3 haben, so daß hierin

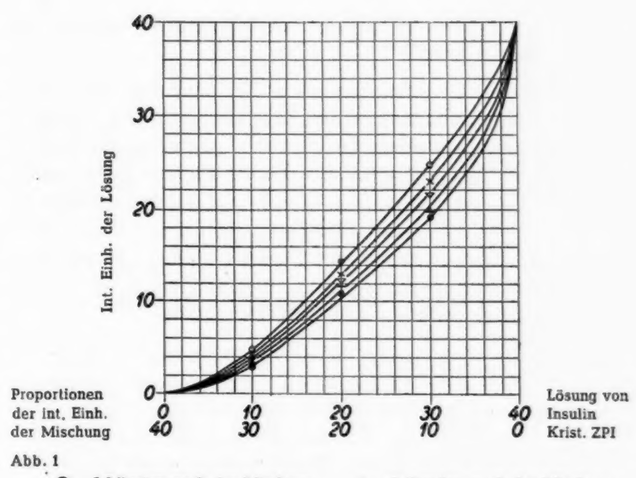


Abb. 1

○ 5 Minuten nach der Mischung
× 15 Minuten nach der Mischung
△ 30 Minuten nach der Mischung
+ 2 Stunden nach der Mischung
· 6 Stunden nach der Mischung

keine Veränderung während der Mischung erfolgt. Es geht aus den Kurven hervor, daß nur ein kleinerer Teil des zugesetzten Insulins gebunden worden ist. Die Bindung von freiem Insulin durch Mischung wird nicht augenblicklich eintreten. Die Geschwindigkeit der Bindung nimmt indessen innerhalb von fünf Minuten bedeutend ab.

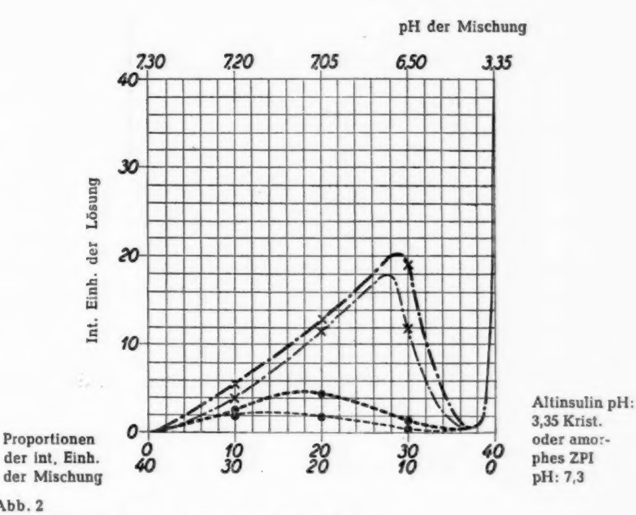


Abb. 2

Oberer Kurvensatz: 5 Minuten nach der Mischung
Unterer Kurvensatz: 30 Minuten nach der Mischung

Abb. 2 zeigt die Menge von ungebundenem Insulin, wenn kristallinisches und amorphes ZPI mit Altinsulin in saurer Lösung (d. h. gewöhnlichem Insulin) gemischt werden.

Die Änderung des pH-Wertes entspricht der Proportion der Mischung. Wenn dieses Verhältnis drei Teile von Altinsulin (pH: 3,3) zu einem Teil von kristallinischem ZPI (pH: 7,3) beträgt, wird die Zone des isoelektrischen Niederschlags des Insulins erreicht werden (der untere, rechte Teil der Kurven in Abb. 2).

Bei der Verwendung von saurer Lösung des Altinsulins in den Mischungen wird das ungebundene Insulin ein wenig reduziert, da die niederschlaggebenden Eigenschaften des anwesenden Protamins größer sein werden, wenn der pH-Wert sich der isoelektrischen Zone des Insulins nähert. Der fortgesetzte Übergang des Altinsulins zum vollständigen isoelektrischen Niederschlag unter den besonderen

Mischungsproportionen mit pH: ca. 5,5 behindert keineswegs den schnellen Wirkungseintritt.

Die Wirkung des kristallinischen ZPIs auf den Blutzucker ist mit derjenigen des klassischen ZPIs identisch. Der klinische Vorteil des kristallinischen ZPIs ist, daß es wegen der Stabilität als Suspension mit Altinsulin sowie mit Protamin-Insulin Retard NPH gemischt werden kann, und es ist wenigstens theoretisch möglich, eine individuelle Mischung dieser drei Präparate in solcher Weise herzustellen, daß sie durch eine einzige Injektion innerhalb von 24 Stunden der Insulinanforderung der verschiedenen Patienten entspricht.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Dauer der Wirkung des neuen krist. ZPI's und die zeitmäßige Wirkung von Mischungen des neuen Präparates mit Insulin NPH und Altinsulin.

An den Untersuchungstagen wurden die Patienten im Bett gehalten. Sie bekamen 300 bis 400 Gramm Gemüse und 10 Gramm Butter dreimal täglich (zwischen 1 bis 2 Stunden, 5 bis 6 Stunden und 10 bis 11 Stunden nach Versuchsbeginn).

Die Injektionen wurden zur Zeit 1 (mit einem Pfeil bezeichnet) gegeben.

Intervalle von mindestens drei normalen Tagen zwischen den Untersuchungen.

Die Blutzuckerkurven sind als Prozentvariationen des Blutzuckerwertes von Zeit 1 (△ Blutzucker) dargestellt.

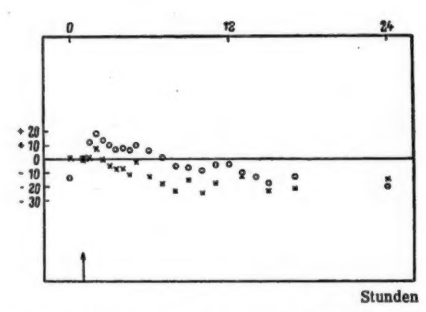


Abb. 3: 7844. 19j. Mann, der seit dem 9. Lebensjahr zuckerkrank ist. OOO Zink-Protamin-Insulin LEO (kristallinisches) 24 Einh. ××× Zink-Protamin-Insulin (primär amorphes) 24 Einh.

Die Abb. zeigt die identische Wirkung des alten und des neuen Zink-Protamin-Insulins.

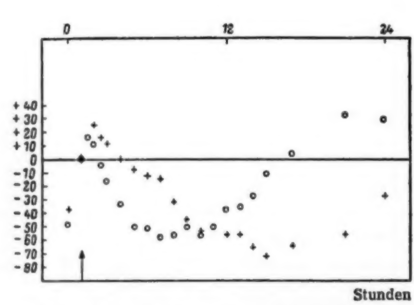


Abb. 4: 7993. 17j. Frau, die seit ihrem 9. Lebensjahr zuckerkrank ist. OOO Zink-Protamin-Insulin LEO (kristallinisches) 12 Einh. + Insulin LEO 12 Einh. in der Spritze gemischt gegeben. +++ Zink-Protamin-Insulin (amorphes) MCO 12 Einh. + Insulin LEO 12 Einh. in der Spritze gemischt gegeben.

Die Abb. zeigt, daß Mischung mit kristallinischem Zink-Protamin und Altinsulin eine schnelle und nicht so lange Dauer der Wirkung wie die entsprechende Mischung mit einem amorphen Zink-Protamin-Insulin und Altinsulin hat.

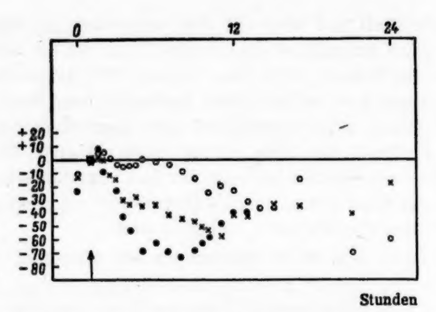


Abb. 5: 7844. 19j. Mann, der seit dem 9. Lebensjahr zuckerkrank ist. OOO Zink-Protamin-Insulin LEO (kristallinisches) 24 Einh. ××× Insulin Retard NPH LEO (Insulinum isophanum) 24 Einh. ... Insulin LEO 16 Einh. Diese Kurve von einer 17j. Patientin 7549, die seit ihrem 10. Lebensjahr zuckerkrank ist.

Die Abb. zeigt die typische zeitmäßige Wirkung auf den Blutzucker von den drei verschiedenen Insulinpräparaten LEO.

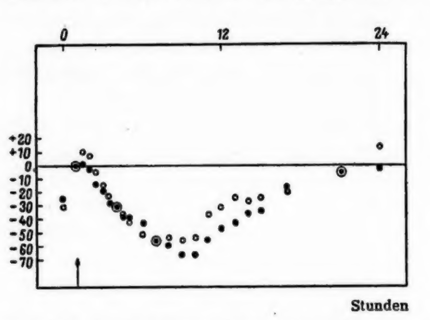


Abb. 6: 7750. 22j. Mann, der seit 4 Jahren zuckerkrank ist. OOO Zink-Protamin-Insulin LEO (kristallinisches) 8 Einh. + Insulin LEO 8 Einh. gleichzeitig in 2 Injektionen gegeben. ... Dieselbe Dosis wie oben, in der Spritze gemischt gegeben.

Die Abb. zeigt die identische Wirkung separater Injektionen von Altinsulin und krist. ZPI und einer Mischung der genannten Präparate.

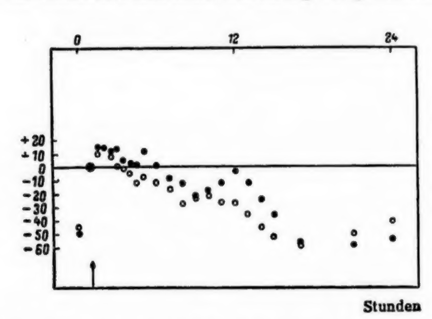


Abb. 7: 7750. 22j. Mann, der seit 4 Jahren zuckerkrank ist. OOO Zink-Protamin-Insulin LEO (kristallinisches) 8 Einh. + Insulin Retard NPH LEO (Insulinum isophanum) 8 Einh. gleichzeitig in 2 Injektionen gegeben. ... Dieselbe Dosis wie oben, in der Spritze gemischt gegeben.

Die Abb. zeigt die identische Wirkung separater Injektionen von Protamin-Insulin NPH und krist. ZPI und einer Mischung der genannten Präparate.

Schrifttum: 1. Boller, R.: Diabetes Mellitus. Wien (1950). — 2. Colwell, A. R.: Diabetes Mellitus. Chicago (1947). — 3. Constam, G. R.: Therapie des Diabetes Mellitus. Basel (1950). — 4. Danowski, B. A.: Diabetes Mellitus. Baltimore (1957). — 5. Duncan, G. G.: Diabetes Mellitus. Philadelphia (1951). — 6. Fisher, A. M. a. Scott, D. A.: The effect of various substances on the action of insulin. J. Pharmacol. exp. Ther. (1936), 58, S. 93—104. — 7. Foit, R., Zikmund, E., Sieberová, R. u. Pádr, Z.: Beitrag zum Problem der Mischinsuline. Med. Klin., 54 (1959), Nr. 6. — 8. Hagedorn, H. C., Jensen, Norman, B., Krarup, N. B. a. Wodstrup, I.: Protamine Insulinate. J. Amer. med. Ass., 106 (1936), S. 177. — 9. Joslin, E. P., Root, U., White, P., Marble, A.: Treatment of Diabetes Mellitus, IX Ed. Philadelphia (1952). — 10. Krayenbühl, Ch. a. Rosenberg, Th.: Crystalline Protamine Insulin. Rep. Steno Hosp. 4 (Kbh.), 1 (1946), S. 60.

Anschr. d. Verff.: Ing. Ch. Krayenbühl, Nordisk Insulinlaboratorium Gentofte/ Dänemark, u. Dr. med. J. E. Poulsen, Niels Steensens Hospital, Gentofte/ Dänemark.

DK 615.361.37

Aus der Hautklinik der Universität Köln (Direktor: Professor Dr. med. *J. Vonkennel*)

Antibiotika in der Behandlung der Pilzkrankheiten (Griseofulvin — Nystatin — Trichomycin)*)

von G. POLEMANN

Zusammenfassung: Es werden die Möglichkeiten einer antibiotischen Behandlung von Pilzkrankheiten mit Griseofulvin, Nystatin und Trichomycin erörtert. Während wir früher bei mykologischen Themen resignierend auf die innere Behandlung bakterieller Erkrankungen hinweisen mußten, können wir heute die Feststellung machen, daß die Zukunft in der Chemotherapie der Pilzkrankheiten bereits begonnen hat.

Summary: The possibilities of antibiotic treatment of mycoses with Grisofulvin, Mystatin, and Trichomycin are discussed. Whereas formerly, we had to resign ourselves to point to the internal treatment of bacterial diseases in mycological subjects, today we can note that the future has already begun as far as chemotherapy of mycosis is concerned.

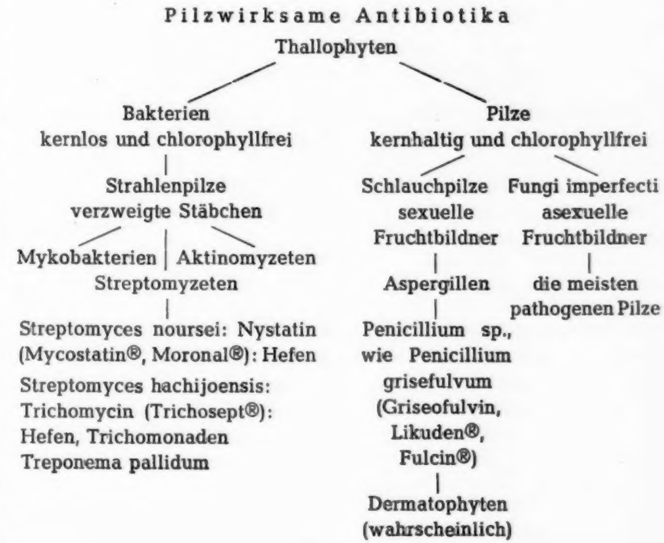
Résumé: L'auteur discute les possibilités d'un traitement antibiotique de mycoses par la griseofulvine, la nystatine et la trichomycine. Alors qu'auparavant il fallait, en présence de thèmes mycologiques, se résigner à s'orienter vers un traitement interne d'affections bactériennes, il est, aujourd'hui, possible de constater que l'avenir s'affirme déjà dans la chimiothérapie des mycoses.

Seit der Entdeckung des ersten Hautpilzes vor 120 Jahren durch *Schoenlein* wurde mit der Einführung des pilzwirksamen Antibiotikums Griseofulvin der größte Fortschritt in der Behandlung der Hautpilzkrankheiten erzielt. Während es seit einem Jahrzehnt als selbstverständlich angesehen wird, bakterielle Krankheiten mit den verschiedenen Antibiotika zu behandeln, waren bisher Trichophytien, Mikrosporien und Epidermophytien einer derartigen Therapie nicht zugänglich, obwohl auch in der Vergangenheit auf diesem Gebiet intensiv gearbeitet worden ist. Bereits vor fünf Jahren konnten wir über ca. 50 antimyzetische Wirkstoffe berichten (1), nur war man zu diesem Zeitpunkt auf dem Gebiete der medizinischen Mykologie noch nicht wesentlich über das experimentelle Stadium hinausgelangt. Die meisten pilzwirksamen Antibiotika hat man damals und auch heute noch zur Bekämpfung phytopathogener Pilze gebraucht, da deren antifungales Spektrum hauptsächlich auf diese Schimmelpilze gerichtet ist. Auch das 1939 von *Oxford u. Mitarb.* (2) als Stoffwechselprodukt aus Penicillium grisefulvum isolierte **Griseofulvin,** dessen chemische Struktur seit 1951 bekannt ist, fand bis 1958 ausschließlich im Pflanzenschutz Verwendung. Erst dann wurde es tierexperimentell bei Dermatomykosen geprüft. Seine breite Anwendung in der Humanmedizin erfolgte aber erst vom Frühjahr 1959 ab. Die meisten der über hundert bis heute bekannten pilzwirksamen Antibiotika haben sich bei der tierexperimentellen Prüfung als zu toxisch für die innere Verabreichung beim Menschen erwiesen, was ihre lokale Applikation aber nicht auszuschließen braucht. Die Bedingungen der Lokaltherapie lassen aber keinen Vorteil der Antibiotika gegenüber anderen Antimykotika erkennen.

Drei **antifungale Antibiotika** sind derzeit von praktischer Bedeutung:

1. Griseofulvin aus verschiedenen Schimmelpilzen (engl. Lizenz: Likuden — Hoechst, Fulcin — Rheinchemie),
2. Nystatin aus Streptomyces nursei (am. Lizenz: Moronal — Heyden),
3. Trichomycin aus Streptomyces hachijoensis (japan. Lizenz: Trichosept — Grünenthal).

Tab.: Abstammung der pilzwirksamen Antibiotika



Man kann hier einfügen, daß auch andere Antibiotika bei Mykosen wirksam sind, beispielsweise Penicillin bei Aktinomykose. Nach der Tab. handelt es sich bei der Aktinomykose nicht um eine echte Pilzkrankheit. Aktinomyzeten, Streptomyzeten und Mykobakterien (Mycobacterium tuberculosis) werden zu den Bakterien gerechnet, die sich u. a. von den echten Pilzen durch ihre Kernlosigkeit unterscheiden. Die Bezeichnung Myzeten mag etwas irreführend sein, wird aber verständ-

*) Nach einem am 13. 11. 1959 vor der Kölner Ärzteschaft gehaltenen Vortrag.

lich, wenn man berücksichtigt, daß Bakterien auch als Schizomyzeten = Spaltpilze bezeichnet werden. Die in Abb. 1 aufgeführten Antibiotika zeichnen sich durch eine wichtige Eigenschaft aus. Sie wirken nicht gegen Bakterien und verursachen infolgedessen keine Schädigungen, wie sie von den antibakteriellen Antibiotika her bekannt sind. Nystatin und Trichomycin greifen in therapeutischen Konzentrationen nur Hefen, z. B. Soorerreger, an. Ihr Effekt gegen Fadenpilze spielt praktisch keine Rolle. Das Trichomycin wirkt außerdem gegen Trichomonaden und Spirochäten, was bei Luesverdacht beachtet werden muß. Vom Griseofulvin ist ein gesicherter Effekt bisher nur bei Trichophytien, Mikrosporien und Epidermophytien bekannt, also durch Fadenpilze verursachte Pilzkrankheiten. Der Stoffwechselproduzent, das Penicillium grisefulvum, gehört zu den schlauchbildenden Pilzen, den Askomyzeten. Derzeit werden die Dermatophyten noch zu den imperfekten Pilzen gerechnet, die keine sexuellen Fruchtformen, z. B. Asken, besitzen. Die Beobachtungen von *Rieth* (3) bei Trichophyton gallinae lassen aber eine Einordnung unter die Askomyzeten erwarten.

Was unter einem Antibiotikum zu verstehen ist, scheint einfach, verständlich und fest umrissen zu sein, doch ist es selbst der Weltgesundheitsorganisation bisher nicht gelungen, eine umfassende Begriffsdefinition unter Einschluß der antimikrobiellen Wirkstoffe aus höheren Pflanzen zu geben. Im vorliegenden Fall verstehen wir unter Antibiotika Stoffe, die aus Mikroorganismen gewonnen werden und gegen andere Mikroorganismen wirken, indem sie sie entweder abtöten — also fungizid bzw. bakterizid — oder hemmen — also fungistatisch bzw. bakteriostatisch wirken. Diese Unterschiede sind auch beim Nystatin, Trichomycin und Griseofulvin zu beachten.

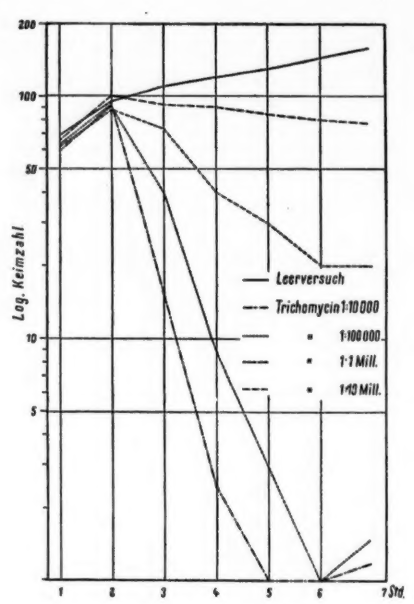


Abb. 1: Fungizide und fungistatische Trichomycinwirkung.

Abb. 2 demonstriert am Beispiel der **Trichomycinwirkung** die Unterschiede zwischen fungizidem und fungistatischem Effekt. Für die *Warburg*versuche wurde als Testorganismus Candida albicans gewählt. Die Fungizidie, die Abtötung des Organismus, äußert sich in einem Abfall des Sauerstoffverbrauches auf den Nullpunkt (vgl. Kurve: Trichomycin 1:10 000). Die Reduzierung der O_2-Aufnahme auf die Ruhephase wird als Fungistase bezeichnet (vgl. Kurve: Trichomycin 1:1 Mill.). Der Erreger wird zwar nicht abgetötet, vermag sich aber nicht mehr zu vermehren. Auf den Menschen übertragen, heißt das, die Krankheit kann abheilen. Nicht das Vorhandensein des Erregers bedingt nämlich die Krankheit, sondern seine Vermehrung und die Reaktion des Organismus auf diese Proliferation (*Vonkennel*, 4). Fungizidie und Fungistase sind von der Konzentration des Präparates abhängig, wie das aus den in Abb. 2 ersichtlichen Trichomycinverdünnungen hervorgeht. In gleicher Weise wirkt Nystatin, wogegen Griseofulvin auch in hohen Konzentrationen nur einen fungistatischen Effekt ausübt. Wenn das Griseofulvin also nicht bis zur Abheilung der Pilzkrankheit verabreicht wird, rezidiviert die Krankheit. Das heißt aber auch, daß die Mykosen während der Griseofulvinverabreichung infektiös bleiben und Isolierungsmaßnahmen bei bestimmten Dermatomykosen, z. B. bei der Mikrosporie, nicht außer acht gelassen werden dürfen. Vielfach werden diese Faktoren in der Praxis nicht genügend beachtet.

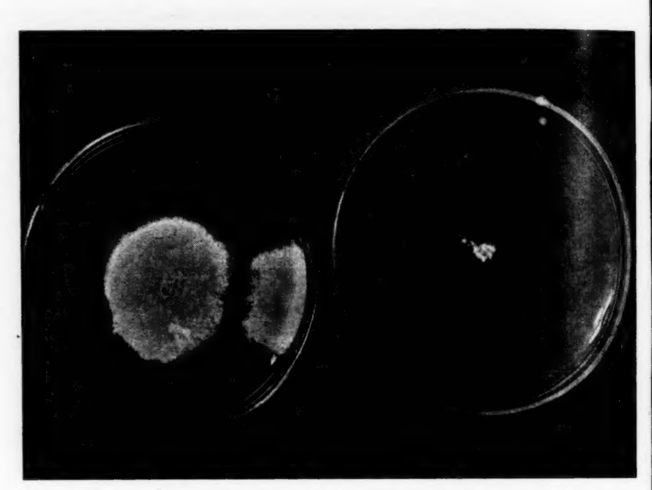


Abb. 2: Fungistatische Wirkung von Griseofulvin im Plattentest bei Mikrosporum gypseum. Griseofulvin-Konzentrationen im Agar 1:20 000. Ablesung nach 10 Tagen.

Die fungistatische Wirkung des Griseofulvins veranschaulicht Abb. 3. Gegenüber der Kontrolle ist das Wachstum des Testorganismus M. gypseum nach zehn Tagen deutlich gehemmt. Wird der gehemmte Pilz auf griseofulvinfreien Nährboden übertragen, tritt normales Wachstum ein. Das Antibiotikum bewirkt eine eigenartige Deformierung von Pilzen, die von *Brian u. Mitarb.* (5) 1946 erstmalig entdeckt, als Curling-Faktor bezeichnet worden ist.

Da sich die hier erwähnten Antibiotika in ihrer Wirkung auf Hefen und Fadenpilze unterscheiden, ist die klinische, mikroskopische und kulturelle Differenzierung der zu behandelnden Pilzkrankheiten unerläßlich.

In der Kultur erkennt man bei den Hyphomyzeten — Trichophyton, Mikrosporum, Epidermophyton — eine pulvrige oder watteartige Oberfläche, während diese bei den pathogenen Hefen — Gattung Candida als wichtigste Vertreter — glatt und glänzend ist; daher der Name Candida albicans, die glänzend Weiße. Mikroskopisch zeigen die genannten Fadenpilze lange Fäden mit kleinen und großen Sporen. Bei den Hefen handelt es sich um Sproßzellen. Die Tochterzelle entsteht durch Sprossung aus der Mutterzelle. Grundsätzlich unterscheiden sich die beiden Erregerarten auch durch die chemische Zusammensetzung der Zellwände. Bei den Fadenpilzen bestehen sie aus Chitin, bei den Hefen aus Zellulose.

Eine sehr dankbare Aufgabe ist die Griseofulvintherapie der **Onychomykosen**; doch zeigt sich bei diesen auch, wie

schwierig die mikroskopische Unterscheidung der durch Hefen oder Fadenpilze verursachten Nagelerkrankungen ist. Zum Pilznachweis im Nagelkeratin wie auch in Haaren oder in Hautschuppen wird Untersuchungsmaterial auf einen Objektträger gebracht, mit 20%iger Kalilauge bedeckt und nach Aufweichen desselben — eventuell unterstützt durch vorsichtiges Erwärmen —, ohne daß eine Färbung notwendig ist, mikroskopisch untersucht. Die vorhandenen Pilzelemente sagen aber häufig nichts über die Art des Erregers aus, was für die durch Fadenpilze verursachten Onychomykosen keine Bedeutung besitzt, da das Griseofulvin auf alle Trichophyton- und Mikrosporumarten wirkt. Das E. floccosum befällt als einziger Epidermophyt Haar und Nagelkeratin nicht, zeigt aber gegenüber Griseofulvin die gleiche Empfindlichkeit wie die anderen Erreger. Wichtig ist praktisch nur die Abgrenzung von Sproßpilzen, was aber in vielen Fällen weder klinisch noch mikroskopisch mit Sicherheit gelingt. Weiterhin muß bei der mikroskopischen Untersuchung auf Verwechslungsmöglichkeiten mit den sogenannten Mosaikfungi geachtet werden. Es handelt sich dabei um Kunstprodukte, die Pilzelementen ähnlich sehen und für deren Erkennung eine gewisse Erfahrung erforderlich ist.

Die diagnostische Klärung der vorliegenden Affektion wird am besten durch die Kultur ermöglicht. — Man könnte die hier gestellten Fragen natürlich auch ex juvantibus klären. Versagt die Griseofulvintherapie, handelt es sich wahrscheinlich um eine Candidamykose. Bei einer Behandlungsdauer von 2—3 Monaten und einer täglichen Medikation von 1 g Griseofulvin würde dieser Versuch derzeit etwa 200 bis 250 DM kosten (100 Tabl. Likuden bzw. Fulcin à 0,25 g ca. 60 DM). Zweckmäßiger und billiger ist es jedoch, das Untersuchungsmaterial an das Pilzlabor einer Hautklinik oder an das zuständige Hygiene-Institut zu schicken. Bei dem langsamen Wachstum der Pilze und der Kompliziertheit der Differenzierungsmethoden kann das Kulturergebnis vielfach erst 3—4 Wochen später erwartet werden. Da sich die Onychomykosen langsam entwickeln und oft Jahre bis Jahrzehnte bestehen, spielt dieser Zeitfaktor keine Rolle. Als Beispiel führen wir hier eine 52j. Lehrerin an, deren durch Trichophyton mentagrophytes bedingte Mykose aller Fingernägel seit 14 Jahren besteht. Innerhalb dieses Zeitraumes wurden die Nägel in verschiedenen Kliniken zwölfmal chirurgisch entfernt. Alle in den letzten Jahrzehnten bei Nagelmykosen beschriebenen Behandlungsmethoden waren trotz gewissenhafter Anwendung erfolglos geblieben. Die befallenen Nägel sind jetzt nach achtwöchiger Griseofulvintherapie — anfangs täglich viermal, später dreimal eine Tablette — bis zur Hälfte pilzfrei nachgewachsen.

Bei der **Kandidiasis der Nägel** ist die innerliche Behandlung mit Nystatin wegen der geringen Resorption wenig erfolgversprechend. Die Applikation von Nystatinsalbe zeigt kaum einen Effekt, da die Hefen innerhalb der Nagelsubstanz sitzen und das Antibiotikum nicht genügend in das Keratin eindringt. Die Wirkung des oral verabreichten Trichomycins ist recht ungewiß, da sie durch verschiedene Faktoren, wie Sterine, Phosphate, (6) gemindert wird. Für die beste Behandlung der durch Candida albicans bedingten Onychomykose halten wir derzeit noch die chirurgische Entfernung der Nägel und Nachbehandlung mit Nystatinlösung bei gleichzeitiger innerlicher Medikation von Nystatindragées. Das Antibiotikum ist schwer wasserlöslich, worauf auch seine geringe Resorption im Darmtrakt beruht. Es werden deshalb 500 000 E. Moronalsubstanz in 20 ccm 1,2-Propylenglykol gelöst. Das 1,2-Propyglenglykol besitzt ebenfalls eine antimyzetische und antibakterielle Wirkung und ist im Gegensatz zum 3,4-Propylenglykol nicht toxisch. Die Nystatinlösung halten wir für wirksamer als die Salbe. In der ersten Zeit nach der Nagelextraktion erweist es sich für die Heilung als günstig, die sonst übliche tägliche Nystatindosis von 1,5 bis 2 Mill. E. täglich auf 6 bis 10 Mill. E. zu erhöhen, um einen fungistatischen Blutspiegel zu erhalten (12 Drag. Moronal à 500 000 E. = 18,75 DM). Infolge gegenseitiger Beeinflussung sollen Nystatin und Trichomycin nicht gleichzeitig verabreicht werden. Trichomycin ist wegen seiner Unstabilität als Substanz und Salbe im Handel nicht erhältlich.

Bei der **Mikrosporie** der behaarten Kopfhaut war es bisher unumgänglich notwendig, mit Röntgenstrahlen zu epilieren. Aber auch dann war der Behandlungserfolg sehr zweifelhaft. Die alleinige Lokalbehandlung der Mikrosporie hatte sich immer wieder als völlig sinnlos erwiesen, weil die Antimykotika nur die auf der Haut schmarotzenden Pilze angriffen, nicht aber in die Follikel eindrangen, so daß der Erregernachschub im Haarkeratin ungehindert erfolgen konnte. Mit der Einführung des Griseofulvins ist die Mikrosporie kein therapeutisches Problem mehr.

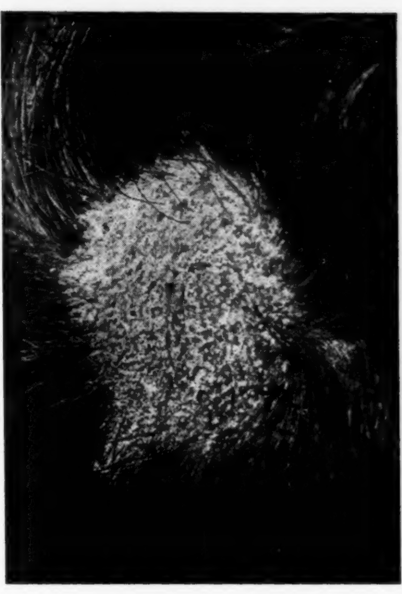


Abb. 3: Durch Mikrosporum canis verursachte Mikrosporie bei einem 3j. Jungen.

Abb. 4 zeigt eine durch M. canis verursachte Mikrosporie bei einem 3j. Jungen. In der ersten Woche erhielt das Kind täglich 500 mg Griseofulvin, anschließend 750 mg pro die. Zunächst änderte sich das klinische Bild unter der Antibiotikabehandlung nicht. Der in 8tägigem Abstand vorgenommene Pilznachweis gelang mikroskopisch und kulturell. Etwa in der 4. Behandlungswoche begannen sich die Schuppen von der Epidermis zu lösen und schienen an den nachwachsenden Haaren zu kleben. Durch einfaches Kopfwaschen konnten die Schuppen entfernt werden. Die nachwachsenden Haare, die ja typischerweise kurz oberhalb der Haut abbrechen, fluoreszieren nicht mehr unter dem Woodlicht. Nur noch in der Umgebung der Herde fanden sich vereinzelte Haare mit kleinen, grünlich fluoreszierenden Stellen an den Haarenden.

Auf Abb. 5, die den Herd 6 Wochen nach Griseofulvinbehandlung zeigt, ist die neue Behaarung der vorher kahlen Stelle erkennbar. Die Antibiotikaverabreichung wurde in der 7. Behandlungswoche abgesetzt, da sich die Leberfunktionsproben (*Takata* ±, *Weltmann* 1—9) verändert hatten. Sie normalisierten sich nach kurzer Zeit von selbst. Pilze waren zu diesem Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar. Sonst wurden keine Nebenerscheinungen beobachtet.



Abb. 4: Mikrosporieherd 6 Wochen nach Griseofulvin-Behandlung.

Abb. 2 und 3 demonstrieren, in welch eindrucksvoller Weise sich die Mikrosporiebehandlung gewandelt hat, wobei der Verzicht auf die Röntgenepilation ein wichtiges Kriterium ist. Früher dauerte die Behandlung der Mikrosporien mindestens drei Monate, konnte sich aber über Jahre hinziehen.

Auch für die **Veterinärmedizin** ergeben sich durch das Griseofulvin ganz neue Aspekte. Das Mikrosporum canis, der Erreger der in Abb. 4 gezeigten Mikrosporie, wird hauptsächlich von Hunden und Katzen übertragen, die sich wiederum von Mäusen, Ratten und anderen kleinen Nagern infizieren. Tiere spielen als Überträger von Mykosen vor allem in der Landwirtschaft eine größere Rolle. Dort sind die durch Trichophyton verrucosum hervorgerufenen Flechten des Weideviehs die wichtigste Ursache für die beim Menschen auftretenden Trichophytien. Die Mehrzahl aller Bartflechten wird durch das Trichophyton verrucosum hervorgerufen. Allerdings ist diese Pilzkrankheit nicht mehr so verbreitet wie nach dem ersten Weltkrieg, als für Barttrichophytien in einzelnen Städten besondere Rasierstuben eingerichtet werden mußten. Die Verbreitung der Infektion erfolgt durch Sporen und pilzhaltige Tierhaare, die mit der Kleidung verschleppt werden. Leicht ist diese Trichophytieform von Erwachsenen auf Kinder übertragbar. Die ersten Versuche beim Warmblüter mit Griseofulvin wurden 1958 durch *Lauder und O'Sullivan* (7) an Kälbern unternommen, die mit Trichophyton verrucosum infiziert worden waren. Unter der Antibiotikabehandlung heilten die Flechten innerhalb von 2—3 Wochen ab. Da flechtenkrankes Vieh weniger gut gedeiht als gesundes und Mykosen als Ursachen für spätere Lederschäden bekannt sind, kommt der Griseofulvintherapie auch in der Viehzucht eine große Bedeutung zu. Ebenso kann das Antibiotikum bei anderen Haustieren erfolgreich angewandt werden. Die lokal applizierbaren Antimykotika wurden von den Tieren häufig abgeleckt, was vielfach zu Intoxikationen führte. Mit dem Griseofulvin ist es möglich, Tiere als Pilzinfektionsquelle für den Menschen auszuschalten. Hierbei muß allerdings berücksichtigt werden, daß Tiere, ohne selbst sichtbar zu erkranken, Träger von Dermatophyten sein können.

Nicht nur die beim Menschen durch Trichophyton verrucosum hervorgerufenen Trichophytien, sondern auch alle anderen durch Trichophyten hervorgerufenen Mykosen — einschließlich des in Deutschland selten vorkommenden **Favus** — sind der Griseofulvintherapie zugänglich. Das gilt auch für die follikulären Trichophytien an den Unterschenkeln. Ebenso können die durch Epidermophyton floccosum verursachten Epidermophytien antibiotisch behandelt werden.

Von allen Hautpilzkrankheiten sind für die Praxis die Mykosen der Hände und Füße am wichtigsten. Nach praktischen Gesichtspunkten lassen sich unterscheiden: 1. die banalen Formen, vornehmlich Zwischenzehenmykosen, 2. die exazerbierten Formen und 3. die allergischen Formen einschließlich des mykotischen Ekzems. Was die Griseofulvintherapie dieser Stadien betrifft, muß bei der **Interdigitalmykose** zuerst geklärt werden, ob sie nicht durch Candida albicans hervorgerufen worden ist. Das läßt sich klinisch, aber, wie bereits erwähnt, auch mikroskopisch nicht immer sicher entscheiden. Abgesehen davon wird man normalerweise wohl kaum eine einfache, meist nur im 4. oder auch im 3. Interdigitalraum manifestierte Zwischenzehenmykose mit Griseofulvin behandeln, zumal die Möglichkeit der Reinfektion aus Strümpfen, Schuhen oder in Badeanstalten usw. so groß ist, daß man in gewissen Abständen immer wieder eine Griseofulvinkur einschalten müßte, um den Patienten pilzfrei zu halten. Hieran schließt sich die Frage, ob Dermatophyten gegen Griseofulvin resistent werden können. Das ist zwar bisher bestritten worden, doch wird neuerdings diese Frage bejaht. Bei den banalen Interdigitalmykosen, auch bei den exazerbierten Formen, werden wir zu Antimykotika greifen, von denen wir hier Bradexvioform, Dermofungin, Polycit und Sterosan oder 2%ige Vioform-Zinköl bzw. -Paste erwähnen, zumal die Griseofulvinbehandlung hier vielfach, besonders was den Zeitfaktor betrifft, recht unbefriedigend ist. Die Kombination zwischen interner und lokaler antimykotischer Therapie ist immer am zweckmäßigsten.

Nach der Infektion mit Dermatophyten kommt es am 9. Tage post infectionem zu einer **Infektallergie.** Die Antigen-Antikörper-Reaktion kann zu verschiedenen klinischen Veränderungen veranlassen. In Analogie zu den Tuberkuliden werden die allergischen Hautreaktionen bei Dermatomykosen als Mykide bezeichnet. Sie äußern sich verschiedenartig: u. a. klein- oder großflächige Exantheme, dyshidrotische und papulöse Eruptionen, ekzematiforme Hauterscheinungen und schließlich das mykotische Ekzem. Die Mykide können am Ort der mykotischen Infektion oder aber auch als Fernreaktion, beispielsweise an den Händen, als Begleiterscheinung einer Fußmykose auftreten. Nur im ersteren Falle wird man in dem befallenen Hautareal Pilze nachweisen können. Da das Griseofulvin nicht der Antigen-Antikörper-Reaktion entgegenwirkt, kann man von dieser Antibiotikatherapie auch keine Besserung der Mykidreaktionen erwarten. Von einem anderen Stoffwechselprodukt der Penizillien, dem Penicillin, wissen wir, daß es Dermatomykosen zu aktivieren vermag. Bei Penicillinempfindlichen finden wir auch immer eine positive Trichophytinprobe. Es wird für diese Kreuzreaktionen ein gruppengleiches Agens vermutet und auf die nahe Verwandtschaft zwischen Penizillien und Dermatomyzeten, die ja vermutlich beide in die Familie der Aspergillazeen gehören (vgl. Abb. 1), hingewiesen. Obwohl es sich beim Griseofulvin ebenfalls um ein Stoffwechselprodukt von Penizillien handelt, ist auch von uns bisher bei Penicillinpositiven keine Allergie auf das antifungale Antibiotikum festgestellt worden. Dagegen haben wir nach Beginn der Griseofulvinbehandlung Aktivierung von dyshidrotischen und auch generalisierte Aussaat von papulösen Mykiden beobachtet, die in einzelnen Fällen zu einem

Absetzen der Antibiotikatherapie führten. Bei einer Patientin mit mykotischem Ekzem an den Händen trat 1—2 Tage nach Griseofulvinverabreichung eine starke Verschlimmerung der ekzematösen Hautveränderungen auf. Noch insgesamt dreimal kam es — jedesmal nach Wiederaufnahme der Griseofulvinmedikation — zu einer solchen Provokation. Von einer weiteren Antibiotikabehandlung mußte dann Abstand genommen werden. Die Hauttestungen mit Griseofulvin waren negativ. Das Auftreten von Mykiden unter der Griseofulvintherapie beruht möglicherweise auf einer vermehrten Antikörperausschwemmung, bedingt durch die antimyzetische Wirkung des Antibiotikums. Dafür spricht auch, daß vor der Behandlung negative Trichophytinproben während der Griseofulvinmedikation positiv werden. Wieweit allerdings diese von uns bisher nur in einigen Fällen gemachten Beobachtungen einer systematischen Nachprüfung standhalten, muß abgewartet werden.

Beim m y k o t i s c h e n E k z e m steht die antiekzematöse Therapie mit feuchten Verbänden, Zinkölen, Pasten und der innerlichen Kortikosteroidbehandlung im Vordergrund. Das Griseofulvin sollte dabei lediglich die Rolle einer Fokalsanierung übernehmen.

Bei jeder Therapie interessiert die **Verträglichkeit.** Gewöhnlich beträgt die tägliche Griseofulvindosis 1 g, die aber auch auf 2 g erhöht werden kann. Vor allem bei höherer Dosierung treten manchmal Nebenerscheinungen in Form von Kopfschmerzen, Erbrechen, Übelkeit und Müdigkeit auf.

OCH_3, O, OCH_3, H_3CO, O, H_3C, O, Cl

Summenformel:
$C_{17}H_{17}O_6Cl$
Griseofulvin

Möglicherweise beruhen die zentralen Erscheinungen nach *Vonkennel* auf den Metoxygruppen, die auch beim Meskalin, das bekanntlich schizophrenieähnliche Erscheinungen verursacht, vorhanden sind. Das Präparat wird innerhalb von 1—2 Tagen wieder ausgeschieden, so daß die Nebenerscheinungen nach Absetzen der Therapie schnell abklingen. Was eine Beeinträchtigung des erythro- und leukopoetischen Systems betrifft, so wurde von uns einmal Anisozytose und Poikilozytose sowie eine Leukopenie bis auf 2400 ohne Veränderung der Granulozytenzahl beobachtet. Laufende Blutbildkontrollen sind also zu empfehlen, ebenso eine Kontrolle der Leberfunktion, wie der oben erwähnte Fall zeigt. Von *Paget* und *Walpole* (8) ist berichtet worden, daß Griseofulvin eine antimitotische Aktivität besitzt und bei Ratten die Spermiogenese beeinträchtigt. Unsere bisherigen Untersuchungen beim Menschen haben aber keinen Anhalt dafür gegeben. Wie aus der vorliegenden Literatur hervorgeht, ist das Griseofulvin ganz allgemein gut verträglich und kann ambulant verabreicht werden.

Das Griseofulvin ist nicht nur bei Hefeerkrankungen, sondern auch bei der Pityriasis versicolor (Malassezia furfur) und beim Erythrasma (Nocardia minutissima) unwirksam. Beim Erythrasma der Leistengegend kommen Mischinfektionen mit anderen Dermatophyten, vor allem dem Epidermatophyton floccosum vor, die einen Behandlungseffekt auf die Nocardiose vortäuschen können. Von den Hefepilzerkrankungen sei hier der praktischen Bedeutung halber nur der durch Candida albicans hervorgerufene **Soor** genannt. Bei dieser auch als Kandidiasis bezeichneten Pilzkrankheit unterscheiden wir einen Befall der Schleimhäute, der Haut und der inneren Organe. Der Soor der Mundhöhle kommt vor allen Dingen bei Kleinkindern, kachektischen Kranken und als Folge antibakterieller Antibiotikatherapie vor. Bei längerer Antibiotikatherapie ist deshalb zusätzliche Verabreichung von Nystatin oder Trichomycin zu empfehlen. Beim M u n d h ö h l e n s o o r läßt man Nystatin oder Trichomycindragées im Munde langsam zergehen und träufelt eine wäßrige Nystatinsuspension ein. Allerdings kann man den Soor der Mundschleimhaut in vielen Fällen auch mit dem altbewährten Borglyzerin zur Abheilung bringen.

Auch der H a u t s o o r wird beim Säugling nicht so selten beobachtet, da die Candida albicans bereits während der Geburt auf die Haut oder aber beim Säugen in die Mundhöhle gelangt und dann den Darm besiedelt. Die durch Urin und

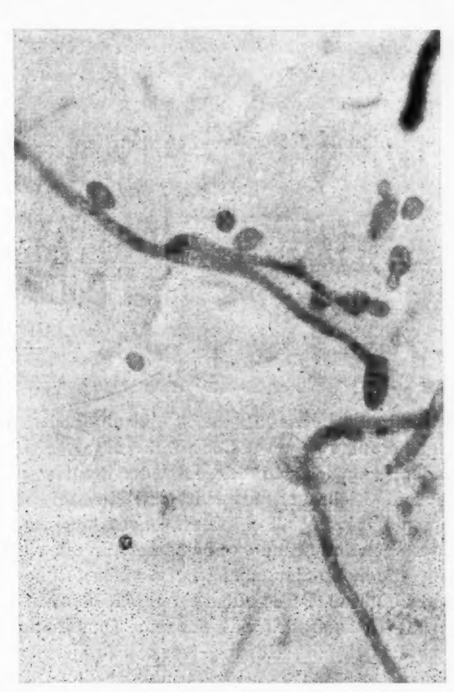


Abb. 5: Sproßzellen und Pseudomyzel von Candida albicans bei Hefefluor.

Fäzes mazerierte Haut erleichtert die Manifestation einer Kandidiasis. In der Umgebung der größeren, nässenden Plâques finden sich kleine rundliche Herde mit überhängendem Schuppensaum, die die Diagnose erleichtern. Gewißheit kann aber nur die Kultur bringen. Die Lokalbehandlung in Form der Nystatinsalbe wird zweckmäßigerweise mit einer innerlichen Verabreichung von dreimal täglich 1 Nystatindragée zu 500 000 E kombiniert, um den Erregernachschub aus dem Darm auszuschalten. Wie bereits erwähnt, ist eine Kombination von Nystatinsalbe und Trichomycindragées nicht zu empfehlen, da sich beide Antibiotika beeinflussen. Die Antibiotika können aber mit Griseofulvin bei Mischinfektionen kombiniert werden.

Hauptsächlich sehen wir die Kandidiasis der Haut in den großen Körperfalten als sogenanntes intertriginöses Ekzem, das immer auf einen Diabetes verdächtig ist. Diese Affektion läßt sich mit der eben geschilderten Antibiotikabehandlung sowie mit feuchten Verbänden und Farbstofflösungen (z. B. Brillantgrün, Gentianaviolett 1%ige wäßrige Lösung) beherrschen. Die intertriginöse Kandidiasis findet sich häufig mit dem K a n d i d a f l u o r kombiniert, der besonders oft wäh-

rend der Gravidität auftritt und sich mit einem unerträglichen Juckreiz äußert. Vielfach findet man im Ausstrich Sproßzellen und Pseudomyzelien, wie sie auf Abb. 5 zu sehen sind. Die Untersuchung ist auch in der Praxis einfach durchzuführen. Untersuchungsmaterial wird auf einem Objektträger ausgestrichen, fixiert und mit Methylenblau gefärbt. Die Kultur ist jedoch eine sicherere Nachweismethode. Zum Einsenden an die betreffende Untersuchungsstelle bedient man sich am besten eines Di-Abstrichröhrchens. Ein Trichomonadenfluor läßt sich allerdings nur im Dunkelfeld diagnostizieren. Klinisch weisen ein unangenehmer Geruch und schaumiger Fluor auf eine Trichomonadeninfektion hin. Außerdem wird über Brennen berichtet, während beim Hefefluor mehr über Juckreiz geklagt wird. In 10% der Fälle kommen Mischinfektionen vor. Nystatin und Trichomycin in Form von Vaginalovula gelten derzeit beim Kandidafluor als Mittel der Wahl. Trichomycin besitzt außerdem eine ausgezeichnete Wirkung auf Trichomonaden, doch ist nach unseren Erfahrungen eine Heilung mit ausschließlich innerer Verabreichung nicht zu erzielen. Die orale Medikation ist aber beim Kandida- und Trichomonadenfluor notwendig, um Reinfektionen vom Darm auszuschalten. Auch die Partner sollten zur Verhinderung von sog. „Pingponginfektionen" untersucht und eventuell mitbehandelt werden. Da das Trichomycin außerdem gegen Treponema pallidum wirkt, darf es bei Verdacht auf einen Primäraffekt nicht angewandt werden. Was die Nebenerscheinungen der Nystatin- und Trichomycintherapie betrifft, so ist über Brechreiz, Erbrechen und Übelkeit berichtet worden. Aber praktisch spielen diese Intoxikationen kaum eine Rolle.

Schrifttum: 1. Polemann, G. u. Froitzheim, G.: Zbl. Haut-- u. Geschl.-Kr., 91 (1955), S. 1. Fortschr. Med., 73 (1955), S. 85. — 2. Oxford, A. E., Raistrick, H. u. Simonart, P.: Nature, 33 (1939), S. 240. — 3. Rieth, H.: Hautarzt, 10 (1959), S. 161. — 4. Vonkennel, J.: Pers. Mitt. — 5. Brian, P. W., Curtis, P. J. u. Hemming, H. G.: Brit. Mycol. Soc. Trans., 29 (1946), S. 173. — 6. Unveröffentl. Unters. — 7. Lauder, I. M. u. O'Sullivan, J. C.: Vet. Rec., 70 (1958), S. 47. — 8. Paget, G. E. u. Walpole, A. L.: Nature, 182 (1958), S. 4645.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. G. Polemann, Univ.-Hautklinik, Köln-Lindenthal, Lindenburg.

DK 616.5 - 002.828 - 085

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. G. *Weber*)

Erfahrungen mit einem Kombinationsimpfstoff gegen Poliomyelitis, Diphtherie und Tetanus*)

von DIETRICH VOGT und ELISABETH SCHAUDIG

Zusammenfassung: Ein kurzer Überblick über die bisherige Anwendung der Schutzimpfung gegen Poliomyelitis in verschiedenen europäischen Ländern zeigt, daß von dieser in der Bundesrepublik noch immer recht wenig Gebrauch gemacht wird, obwohl sie heute als weitgehend ungefährlich und wirksam angesehen werden kann. Wegen der geringen Impffreudigkeit unserer Bevölkerung und der Notwendigkeit, die Polio-Schutzimpfung möglichst schon im Säuglingsalter durchzuführen, ist es außerordentlich begrüßenswert, daß nunmehr im Tri-Virelon auch bei uns ein Kombinationsimpfstoff gegen Poliomyelitis, Diphtherie und Tetanus zur Verfügung steht, der es ermöglicht, die Zahl der Impftermine in den frühen Altersstufen herabzusetzen. Die Prüfung dieses Impfstoffes an 135 Kindern, die dreimal im Abstand von vier Wochen geimpft wurden, ergab eine durchaus befriedigende Verträglichkeit desselben. Auch die antigene Wirksamkeit des neuen Impfstoffes ist gut, wie an Hand von Antikörperbestimmungen vor der ersten und vier Wochen nach der zweiten Impfung gezeigt werden konnte. Die mitgeteilten Erfahrungen stimmen gut überein mit denen, die mit entsprechenden Impfstoffen in den USA und von anderen Autoren in Deutschland mit Tri-Virelon gemacht wurden. Der Impfstoff wird deshalb zur Grundimmunisierung von Kindern ab dem Ende des 3. Lebensmonates gegen Poliomyelitis, Diphtherie und Tetanus empfohlen.

Summary: A short survey on the application of prophylactic vaccination against poliomyelitis in various European countries, used until now, shows that very little use of this inoculation is still made in the Federal Republic although it can be regarded today as quite safe and effective. Due to the reluctance against inoculations among our population and due to the necessity of performing polio-preventive inoculations as early as infancy, if possible, it is extremely propitious that we now have at our disposal Tri-Virelon, a combination vaccine against poliomyelitis, diphtheria, and tetanus. This vaccine makes it possible to reduce the number of inoculations in the early age groups. Testing this vaccine on 135 children who were inoculated three times at intervals of four weeks, showed that there was definitely satisfactory tolerance to it. The antigenic effect, also, of the new vaccine is good as was shown from anti-body counts before the first and four weeks after the second inoculation. The experiences reported agree well with those obtained from corresponding vaccines in the USA and with those gathered by other authors in Germany with Tri-Virelon. The vaccine is therefore recommended for basic immunization against poliomyelitis, diphtheria, and tetanus of children from the end of the third month on.

Résumé: Un bref aperçu sur l'application, à ce jour, dans divers pays d'Europe, de la vaccination préventive contre la poliomyélite, montre que sa pratique est encore extrêmement faible dans la République Fédérale, bien qu'elle puisse aujourd'hui être considérée comme efficace et très peu dangereuse dans la grande majorité des cas. Du fait du peu d'empressement de notre population à se faire vacciner et de la nécessité d'effectuer la vaccination préventive autant que possible déjà chez les nourrissons, il est fort heureux qu'en Allemagne, désormais, on ait à sa disposition également, dans le Tri-Virelon, un vaccin combiné contre la poliomyélite, la diphtérie et le tétanos, permettant de réduire le nombre des vaccinations chez les enfants en bas âge. La vérification de ce vaccin sur 135 enfants, vaccinés trois fois dans l'espace de quatre semaines, fit apparaître une tolérance des plus satisfaisante. De même l'efficacité antigène du nouveau vaccin est excellente, comme ont pu le démontrer les auteurs à la lumière de dosages des anticorps avant la première vaccination et quatre semaines après la seconde. Les enseignements communiqués par les auteurs concordent parfaitement avec ceux recueillis aux Etats-Unis avec des vaccins correspondants et par d'autres auteurs en Allemagne avec le Tri-Virelon. Le vaccin se recommande donc pour l'immunisation basale des enfants contre la poliomyélite, la diphtérie et le tétanos à partir de la fin de leur troisième mois.

*) Auszugsweise vorgetragen auf dem 6. Symposium der europäischen Vereinigung gegen die Kinderlähmung vom 6.—9. 9. 1959 und vor der Münchener Kinderärztlichen Gesellschaft am 3. 12. 1959.

Die Schutzimpfung gegen die spinale Kinderlähmung mit dem *Salk*-Impfstoff, der bekanntlich inaktiviertes, also nicht mehr vermehrungsfähiges Poliomyelitisvirus der Typen I, II und III enthält, hat in den letzten Jahren in allen Kulturländern zunehmende Verbreitung gefunden. *Kleinschmidt* (23) hat vor kurzem in dieser Zeitschrift einen Überblick über den gegenwärtigen Stand und die Ergebnisse dieser Impfung gegeben. Die dort niedergelegten Erfahrungen wurden auf dem 6. Symposium der Europäischen Vereinigung gegen die Poliomyelitis im wesentlichen bestätigt und in einzelnen Punkten ergänzt, ohne daß sich grundsätzlich neue Tatsachen ergeben hätten.

In den meisten europäischen Ländern ist die Durchimpfung der Bevölkerung sehr viel weiter fortgeschritten als in Deutschland. So haben in Belgien von den 6 Monate bis 15 Jahre alten Kindern fast 65% eine, 60% zwei und 55% drei Impfungen erhalten (*Recht* [27]). In Dänemark wurden sogar etwa 60% der Gesamtbevölkerung und 90% der Kinder und Jugendlichen bis zu 18 Jahren vollständig geimpft (*Henningsen* [20]). In Frankreich konnten rund 1,5 Millionen Personen, und zwar vorwiegend 1—15jährige, dreimal geimpft werden (*Lacambre* [24]). In Großbritannien haben etwa 70% der Kinder bis zu 15 Jahren und etwa 30% der 15—20jährigen wenigstens zwei Injektionen erhalten (*Bradley* [9]). In Italien wurden ungefähr 60% der weniger als 3 Jahre alten und 34% der 4—6 Jahre alten Kinder zwei- bis dreimal geimpft (*Cramarossa* [13]). Auch Norwegen hat mit einer dreimaligen Impfung von 30% der 1—6jährigen, 74% der 7—14jährigen, 61% der 15—17jährigen und 26% der 18—24jährigen bereits einen recht hohen Impfschutz erreicht (*Hartviksen* [19]). Dasselbe gilt für die Schweiz, in der etwa 60% der Kinder unter 5 Jahren und 80% der 5—14-jährigen geimpft wurden (*Gsell* [18]). Im Vergleich zu diesen Ländern ist die Durchimpfung in der Bundesrepublik noch weit zurückgeblieben. Hier hat der Geburtsjahrgang 1954 mit 25% den höchsten Impfschutz erhalten; ihm folgen die Geburtsjahrgänge 1952, 1953, 1955 und 1956, die in noch wesentlich geringerem Umfang durchgeimpft sind (*Anders* [2]).

Impfkomplikationen sind bei der Polio-Schutzimpfung nach den Erfahrungen der genannten Autoren recht selten. Insbesondere wurden Impfinfektionen seit dem Impfunglück im Frühjahr 1955 in den USA dank der verbesserten Vorschriften für die Herstellung und die Prüfung der Impfstoffe nicht mehr beobachtet. Neuroallergische Komplikationen in Form von flüchtigen Paresen und enzephalomyelitischen Zustandsbildern, wie sie u. a. von *Baumann* und *Felder* (8), *Graser* und *Fortung* (17) beschrieben wurden, kommen etwa auf 5000 bis 10 000 Impfungen einmal vor und sind damit ungefähr ebenso häufig oder selten wie nach anderen Schutzimpfungen. In der Regel sind sie gutartig und heilen längstens innerhalb einiger Wochen ohne Restzustände aus; daß es aber auch von dieser Regel Ausnahmen gibt, beweisen die Beobachtungen von zwei letalen aufsteigenden Landryschen Paralysen im Anschluß an eine Polio-Impfung durch *Uehlinger* (28) sowie durch *Liebe* und *Wöckel* (26). Bei dem letztgenannten Fall scheint uns der Zusammenhang mit der Impfung wegen des langen Intervalls von 23 Tagen bis zum Auftreten der ersten Krankheitszeichen allerdings nicht erwiesen zu sein. Andere unerwünschte Nebenreaktionen, wie Schwellung oder Rötung der Injektionsstelle, Müdigkeit, Inappetenz, Fieber kommen nach allgemeiner Erfahrung bei der Polio-Schutzimpfung eher seltener vor als nach anderen Impfungen.

Über ihre **Wirksamkeit** lassen sich noch immer keine ganz einwandfreien Angaben machen. Die Erfolgsbeurteilungen beruhen — abgesehen vom *Francis*-Bericht (16) — auf mehr oder weniger zuverlässigen Schätzungen, die aber gut übereinstimmen und ergeben, daß ungeimpfte Kinder mindestens vier- bis fünfmal häufiger an paralytischer Poliomyelitis erkranken als gleichaltrige geimpfte (2, 9, 16, 18, 23, 24, 27, 29). Damit ist die Schutzimpfung mit der *Salk*-Vakzine zwar noch keine ganz zuverlässige, aber doch die schärfste Waffe im Kampf gegen die Kinderlähmung, die wir zur Zeit besitzen.

Wenn sie zu einer nennenswerten Senkung der Morbidität führen soll, muß sie bereits im ersten, spätestens im zweiten Lebensjahr durchgeführt werden, weil die Mehrzahl aller Erkrankungen bei uns nach wie vor auf die ersten 5 Lebensjahre entfällt (*Anders* [1, 2]). Damit liegt der günstigste Zeitpunkt für die Polio-Impfung aber in einem Lebensabschnitt, in dem sich die Impftermine stark häufen, da ja auch die Impfungen gegen Diphtherie, Pertussis, Tetanus und Pocken möglichst schon im Säuglingsalter erfolgen sollen. Es ist deshalb bei der geringen Impffreudigkeit unserer Bevölkerung und leider auch mancher Ärzte von großer praktischer Bedeutung für die Durchführung weiterer Impfaktionen, daß jetzt auch bei uns **Mehrfachimpfstoffe,** die neben dem inaktivierten Poliomyelitisvirus noch andere Antigene enthalten, zur Verfügung stehen*).

Nach den ersten günstigen Erfahrungsberichten über die experimentelle (*Kendrick* und *Brown* [22] sowie *Levine* und *Wyman* [25]) und die klinische (*Batson u. Mitarb.* [6, 7] sowie *Barett u. Mitarb.* [5]) Prüfung derartiger Impfstoffe hatten wir vom Frühjahr 1959 an Gelegenheit, einen Poliomyelitis-Diphtherie-Tetanus-Impfstoff der Behringwerke auf seine Verträglichkeit und seine antigene Wirksamkeit zu prüfen. Dieser Impfstoff ist jetzt unter dem Namen Tri-Virelon im Handel.

Wir haben bisher 135 Kinder mit diesem Impfstoff geimpft. Nur zwei Kinder sind nach der ersten Impfung nicht mehr erschienen. Bei allen übrigen konnten die Impfungen planmäßig dreimal im Abstand von 4 Wochen durchgeführt werden.

44 Impflinge standen im 1. und 2.,
61 Impflinge standen im 3. bis 6. und
30 Impflinge standen im 7. bis 14. Lebensjahr.

Der Impfstoff wurde abwechselnd in den linken und rechten M. deltoideus injiziert, und zwar in einer Dosis von 1,0 ml. Unmittelbar vor der ersten und vor der dritten Impfung wurde einem Teil der Kinder Blut zur Antikörperbestimmung entnommen. — Alle Eltern wurden angewiesen, die Kinder sorgfältig zu beobachten und jede auffällige Erscheinung nach der Impfung zu melden.

Insgesamt wurden uns 50 von den Eltern auf die Impfung bezogene **Reaktionen** mitgeteilt. 27 davon traten nach der ersten, 23 nach der zweiten Impfung auf. Meldungen über Reaktionen nach der dritten Injektion sind nicht eingegangen. Dies spricht dafür, daß alle Reaktionen sehr leicht waren, und zwar bei der zweiten bzw. dritten Impfung auf Befragen angegeben, aber für eine besondere Meldung oder Wiedervorstellung nicht wesentlich genug empfunden wurden. Bei keinem Kinde wurde die zweite oder dritte Impfung wegen der Reaktion auf eine der vorangegangenen Injektionen unterlassen.

Bei den angegebenen Reaktionen handelte es sich 27mal um Allgemeinreaktionen, wie Fieber, Unruhe, Schläfrigkeit oder Erbrechen, und 23mal um Lokalreaktionen, wie Schmerzen, Rötung oder Schwellung der Injektionsstelle bzw. um eine Kombination dieser Symptome.

Bei den 1—2jährigen wurden in rund 5%, bei den 3—6jährigen in rund 9% und bei den 7—14jährigen in rund 30% aller

*) *Keller* hat in dieser Zeitschrift erst kürzlich die Notwendigkeit einer ausgedehnten Anwendung von Poliomehrfachimpfstoffen eindringlich betont und ausführlich begründet (Münch. med. Wschr. [1960], S. 7).

Einzelinjektionen derartige Reaktionen gemeldet. Diese Altersdifferenzen sind statistisch signifikant und entsprechen denjenigen, die wir in Übereinstimmung mit anderen Autoren schon früher bei der Prüfung von Diphtherie-Pertussis-Tetanus-Impfstoffen gefunden haben (30). Die Gesamtfrequenz von Nebenreaktionen war jedoch bei dem Diphtherie-Tetanus-Polio-impfstoff mit 12,5% bedeutend geringer als bei den seinerzeit unter gleichen Kautelen geprüften Diphtherie-Tetanus- Pertussis-Impfstoffen, bei denen nach 38% bis 72% der Einzelinjektionen vergleichbare Nebenreaktionen beobachtet wurden. Im ganzen entspricht die Verträglichkeit von Tri-Virelon somit etwa der Verträglichkeit des einfachen Diphtherie-Tetanus-Impfstoffes.

Unsere Erfahrungen stimmen recht gut überein mit denen von *Keller* (21) sowie von *Färber* und *Seelemann* (15). Letztere konnten in Oberhausen bei Kindern des Geburtsjahrganges 1957 und in Hamburg bei Schulanfängern der Geburtsjahrgänge 1952/53 größere Impfaktionen durchführen. Einmal geimpft wurden in Oberhausen 1812 und in Hamburg 3804 Kinder, von denen 1624 bzw. 2181 auch die zweite Impfstoffinjektion erhielten. Bei den Oberhausener Impflingen wurden mittels Fragebogen etwa 33% Nebenreaktionen registriert, und zwar vorwiegend Rötungen und Schwellungen an der Impfstelle sowie leichtere Allgemeinerscheinungen, wie Appetitlosigkeit, Müdigkeit und Fieber. In Hamburg fanden sich dagegen nur 0,7% Lokal- und 0,6% Allgemeinreaktionen, wobei allerdings nur die stärkeren Rötungen und Infiltrierungen bzw. die Allgemeinerscheinungen, die zu Schulversäumnissen führten, gezählt wurden. Ernstere neuroallergische Komplikationen und sogenannte Aluminiumzysten, wie sie nach anderen Adsorbatimpfstoffen gelegentlich vorkommen, wurden bisher weder von *Färber* und *Seelemann* noch von *uns* beobachtet. Jedoch sind die bisherigen Erfahrungen noch zu klein, um das Vorkommen derartiger Reaktionen bei der Anwendung von Tri-Virelon endgültig beurteilen zu können.

Bei 64 von unseren Impflingen konnte vor der ersten und vor der dritten Impfung Blut zur **Antikörperbestimmung** entnommen werden*). Nicht in allen Fällen war die Blutmenge zur Bestimmung der neutralisierenden Antikörper gegen alle drei Typen des Poliovirus und zur Bestimmung des Diphtherie- und Tetanusantitoxintiters ausreichend.

Das Ergebnis der Antikörperbestimmungen gegen die drei Polio-Virus-Typen ist in der nebenstehenden Abbildung dargestellt. Dabei wurde jeweils ein Titer von 1:4 und kleiner als negativ, von 1:8 und höher als positiv gewertet. Wie man sieht, nimmt der Anteil der Kinder, die schon vor der 1. Impfung Antikörper aufwiesen, mit dem Lebensalter erwartungsgemäß deutlich zu. Dabei sind in allen Altersgruppen Antikörper gegen den Typ III relativ am seltensten vorhanden. Vier Wochen nach der zweiten Impfung waren Antikörper gegen alle drei Typen in allen Altersgruppen wesentlich häufiger, wenn auch nicht bei allen Kindern nachzuweisen.

Berücksichtigt man nur die Kinder, deren Seren vor der ersten Impfung als negativ zu bewerten waren, so ergibt sich folgendes:

Von 32 gegen Typ I negativen Seren wurden 31 positiv,
von 27 gegen Typ II negativen Seren wurden 21 positiv und
von 38 gegen Typ III negativen Seren wurden 32 positiv.

Von 12 Seren, die vor der ersten Impfung gegen alle drei Typen negativ waren, reagierten 8 nach der 2. Impfung gegen alle drei Typen positiv, drei nur gegen Typ I und III, während das Serum eines 8 Monate alten Kindes gegen alle drei Typen negativ blieb.

*) Für die Durchführung der Antikörperbestimmungen sind wir Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Hennessen (Behringwerke Marburg/Lahn) zu großem Dank verpflichtet.

Dieses Ergebnis darf im Vergleich zu den Erfahrungen anderer Autoren mit einfachen Polio-Impfstoffen, die *De Somer* (14) zusammengestellt hat, und zu den Erfahrungen mit amerikanischen Mehrfachimpfstoffen (*Batson u. Mitarb.* [6, 7] sowie *Barrett u. Mitarb.* [5]) als durchaus befriedigend bezeichnet werden.

Bei 20 Kindern wurden 4 Wochen nach der 2. Impfung die antitoxischen Titer gegen Diphtherie und Tetanus bestimmt. Sie waren in allen Fällen ausreichend.

Demnach können wir zusammenfassend feststellen, daß der neue Kombinationsimpfstoff gegen Poliomyelitis, Diphtherie und Tetanus der Behringwerke den Anforderungen bezüglich Verträglichkeit und, soweit sich das auf Grund von Antikörperbestimmungen überhaupt beurteilen läßt, auch bezüglich der Wirksamkeit genügt.

Er sollte aber bis auf weiteres nur zur Grundimmunisierung von Kindern, die noch gegen keine der drei Krankheiten geimpft sind, verwendet werden. Es ist nämlich nach Untersuchungen von *Barr* und *Llewellyn-Jones* (3, 4) sowie von *Chen u. Mitarb.* (10—12) damit zu rechnen, daß bei Kindern, die schon Antikörper gegen eine der Komponenten besitzen, die Antikörperbildung gegen das noch nicht applizierte Antigen gehemmt werden kann. Dieser sogenannte „Crowding-out-Effekt" kommt offenbar durch die beschleunigte und verstärkte Antikörperbildung bei der Auffrischungsimpfung zustande. Von unseren Kindern waren 24 schon gegen Diphtherie und Tetanus sowie 10 gegen Diphtherie allein geimpft. Bei

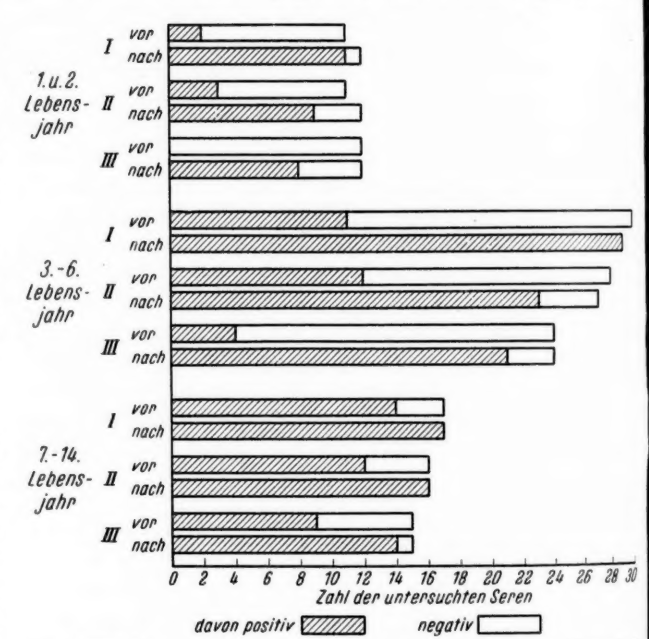


Abb. 1: Häufigkeit neutralisierender Antikörper gegen die Typen I, II u. III vor der 1. u. 4. Woche nach der 2. Impfung in den Altersgruppen 1. u. 2., 3.—6. sowie 7.—14. Lebensjahr.

20 von ihnen erfolgten Antikörperbestimmungen. Sie ergaben keine von den bei nicht vorgeimpften Kindern erhaltenen abweichenden Resultate, was den Erfahrungen von *Barrett u. Mitarb.* (5) entspricht. Unsere Zahlen sind aber zu klein, um endgültig zu entscheiden, ob das „Crowding-out-Phänomen", das auch von der quantitativen Zusammensetzung der Impfstoffe abhängig zu sein scheint, beim Tri-Virelon eine Rolle spielt oder nicht.

Für die **Praxis** empfehlen wir die Impfung mit Tri-Virelon zur Grundimmunisierung gegen Poliomyelitis, Diphtherie und Tetanus vom Ende des 3. Lebensmonates an, und zwar in der Form von 3 Einzelinjektionen zu je 1,0 ml im Abstand von

4 Wochen. Eine 4. Injektion ein Jahr nach der 3. ist bei unseren Impflingen vorgesehen. Nach den bisherigen Erfahrungen mit der Polio-Impfung ist die 4. Injektion zumindest bei den Kindern, die im Säuglingsalter die 1. Impfung erhalten haben, unbedingt zu empfehlen *(De Somer* [14] u. a.).

Schrifttum: 1. Anders, W.: Mschr. Kinderheilk., 106 (1958), S. 236. — 2. Anders, W.: 6. Symposium d. Europ. Vereinigung gegen Poliomyelitis, München, 6.—9. 9. 1959. — 3. Barr, M. a. Llewellyn-Jones, M.: Brit. J. exp. Path., 34 (1953), S. 12. — 4. Barr, M. a. Llewellyn-Jones, M.: Brit. J. exp. Path., 34 (1953), S. 233. — 5. Barrett, C. D., Timm, E. A., Molner, J. G., Wilner, B. I., Anderson, C. P., Carnes, H. E. a. Lean, J. W.: J. Amer. med. Ass., 167 (1958), S. 1103. — 6. Batson, R., Christie, A., Mazur, B. a. Barrick, J. H.: Pediatrics, 21 (1958), S. 1. — 7. Batson, R., Christie, A., Turner, D., Michael, M. a. Barrick, J. H.: Pediatrics, 23 (1959), S. 550. — 8. Baumann, Th. u. Felder, J.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 964. — 9. Bradley, W. H.: 6 Symposium d. Europ. Vereinigung gegen d. Poliomyetitis. München, 6.—9. 9. 1959. — 10. Chen, B. L., Chou, C. T., Huang, C. T., Wang, Y. T., Ko, H. H. u. Huang, W. C.: J. Immunol., 77 (1956), S. 144. — 11. Chen, B. L., Chou, C. T., Huang, C. T., Wang, Y. T., Ko, H. H., Huang, W. C. u. Ling, C. F.: J. Immunol., 79 (1957), S. 39. — 12. Chen, B. L., Chou, C. T., Huang, C. T. Wang, Y. T., Ko, H. H. u. Huang, W. C.: J. Immunol., 79 (1957), S. 393. — 13. Cramarossa, S.: 6. Symposium d. Europ. Vereinigung gegen d. Poliomyelitis. München, 6.—9. 9. 1959. — 14. De Somer, P.: 6. Symposium d. Europ. Vereinigung gegen d. Poliomyelitis. München, 6.—9. 9. 1959. — 15. Faerber, Kl, P. u. Seelemann, Kl.: Öff. Gesd.-Dienst, 21 (1959), S. 309. — 16. Francis, P.: An Evaluation of the 1954 Poliomyelitis Vaccine Field Trial Summary Report. Ann Arbor Michigan (1955). — 17. Graser, F. u. Fortung, G.: Mschr. Kinderheilk., 107 (1959), S. 227. — 18. Gsell: 6. Symposium d. Europ. Vereinigung gegen d. Poliomyelitis. München, 6.—9. 9. 1959. — 19. Hartviksen, K.: 6. Symposium d. Europ. Vereinigung gegen d. Poliomyelitis. München, 6.—9. 9. 1959. — 20. Henningsen: 6. Symposium d. Europ. Vereinigung gegen d. Poliomyelitis München, 6.—9. 9. 1959. — 21. Keller, W.: 6. Symposium d. Europ. Vereinigung gegen d. Poliomyelitis, München, 6.—9. 9 1959. — 22. Kendrick, P. L. a. Brown, G. C.: Amer. J. publ. Haelth, 47 (1957), S. 473. — 23. Kleinschmidt, H.: Münch. med. Wschr., 101 (1959), S. 1177. — 24. Lacambre: 6. Symposium d. Europ. Vereinigung gegen d. Poliomyelitis, München, 6.—9. 9. 1959. — 25. Levine, L. a. Wyman, L.: J. Immunol., 79 (1957), S. 89. — 26. Liebe, S. u. Wöckel, W.: Dtsch. med. Wschr., 83 (1959), S. 909. — 27. Recht, P.: 6. Symposium d. Europ. Vereinigung gegen d. Poliomyelitis, München, 6.—9. 9. 1959. — 28. Uehlinger, E.: Schweiz. med. Wschr., 87 (1957), S. 813. — 29. Vivell, O.: Die Poliomyelitisschutzimpfung in H. Spiess: Schutzimpfungen. Stuttgart (1958). — 30. Vogt, D.: Münchener Gesellschaft für Kinderheilkunde. 13. 5. 1954 ref. Mschr. Kinderheilk., 104 (1956), S. 289.

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. Dietrich Vogt u. Dr. med. E. Schaudig, Kinderpoliklinik der Universität, München 15, Pettenkoferstr. 8a.

DK 615.371 Tri-Viselon

LEBENSBILD

Prof. Lorenz Böhler 75 Jahre alt

von H. PECINKA

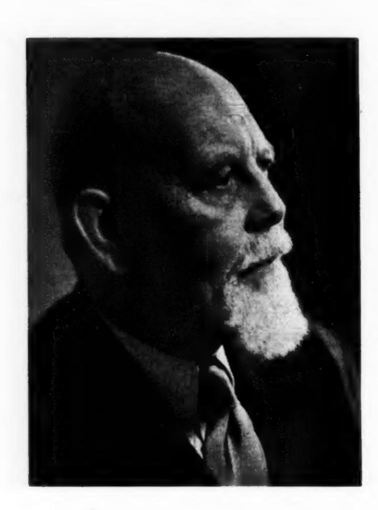
Zusammenfassung: *Lorenz Böhler* wurde am 15. Januar 1885 zu Wolfurt (Vorarlberg) geboren, studierte in Wien Medizin, wo er 1911 promovierte. Nach Studienreisen durch Nord- und Südamerika 1914 zum Kriegsdienst abberufen, errichtet er 1916 als jüngster Regimentsarzt der Österreichisch-Ungarischen Armee das erste Sonderlazarett der Welt für Knochenschußbrüche und Gelenkschüsse. Die hervorragenden Behandlungsergebnisse bestätigen die Richtigkeit seines Konzeptes der Knochenbruchbehandlung: Einrichten, Ruhigstellen und Üben. Erst 1925 findet er, durch Errichtung des Unfallkrankenhauses Wien XX., Webergasse, die Möglichkeit, die Richtigkeit seiner Methoden in größerem Rahmen an Friedensverletzten zu beweisen. Von hier aus erobert er mit seiner Lehre von der Unfallchirurgie die medizinische Welt, bildet eine Unzahl von Schülern heran, empfängt Gäste aus aller Welt, schreibt an die 400 wissenschaftlichen Arbeiten, und sein Hauptwerk: „Die Technik der Knochenbruchbehandlung" wird zum medizinischen Bestseller. Zwar wird er, 69jährig, zum ordentlichen Professor für Unfallchirurgie ernannt, und erhält Österreich als erstes Land den Facharzt für Unfallchirurgie, aber sein Wunschtraum, die Errichtung einer Universitätsklinik für Unfallchirurgie und Begutachtung und die Einführung von selbständigen Unfallstationen an allen Krankenhäusern bleibt bis dato unerfüllt. Für dieses Ziel kämpft er mit seiner ganzen unbändigen Schaffenskraft weiter, einer der letzten, ganz großen Pioniere auf dem Gebiete der Medizin.

Summary: Born on Jan. 15th 1885 at Wolfurt (Vorarlberg), Lorenz Böhler studied medicine in Vienna, where he graduated in 1911. After study tours through North- and Southamerica he was drafted for military service in 1914. In 1916, being the youngest medical captain (Regimentsarzt) of the Austrian-Hungarian army, he installed the very first military special hospital for gunshot fractures and gunshot injuries of joints. The outstanding results of treatment confirmed the soundness of his particular concept of fracture treatment: Setting, immobilization and exercise. Not before 1925, when the accident hospital Vienna XX is established, he obtains the possibility to demonstrate the soundness of his method on a larger scale by the treatment of peace casualties. Starting from this bas his doctrine on accident-surgery conquers the entire medical world, here he educates numerous students, here he receives guests from all over the world, here he writes approximately 400 scientific publications, and his main opus "Technique of the treatment of fractures" becomes a medical bestseller. At the age of 69 he is nominated ordinary professor for accident-surgery, and Austria is the first country to create the title: specialist for accident-surgery, but his most desired wish, the establishment of a university hospital for accident-surgery and examination, and the introduction of independent casualty wards in all hospitals remains unfulfilled up to now. It is for this purpose that he continues fighting with all his unlimited creative power, he, one of the last most outstanding pioneers in the field of medicine.

Résumé: Lorenz Böhler naquit le 15-1-1885 à Wolfurt (Vorarlberg), fit ses études à Vienne, où il passa son Doctorat en 1911. Après des voyages d'étude en Amérique du Nord et du Sud et sa mobilisation pour la guerre de 1914, il met sur pied en 1916, comme le plus jeune Médecin de Régiment de l'Armée austro-hongroise, la première ambulance du monde spécialisée pour les fractures des os et des articulations par armes à feu. Les résultats sensationnels de son traitement confirment le bien fondé de sa conception du traitement de la fracture des os: réduction, immobilisation et exercices physiques. Mais c'est seulement en 1925 par la création de l'Hôpital des Accidentés à Vienne XXe, Webergasse, que la possibilité lui est acquise de prouver la justesse de ses méthodes sur une plus grande échelle et sur des blessés du temps de paix. A partir de ce moment, il conquit le monde médical à sa doctrine de la chirurgie des accidents, forme un nombre considérable de disciples, accueille des hôtes du monde entier, rédige près de 400 travaux scientifiques et son œuvre capitale « La Technique du Traitement de la Fracture des Os » devient le plus grand tirage médical. Il est, bien sûr, à 69 ans nommé titulaire de la Chaire de Chirurgie des Accidents et l'Autriche est le seul et le premier pays à posséder le spécialiste de la chirurgie des accidents, mais son grand rêve, la création d'une clinique universitaire de chirurgie des accidents et d'expertise et l'institution, dans chaque hôpital, de postes de secours aux accidentés, demeure, à ce jour, irréalisé. Pour y parvenir, il poursuit la lutte avec toute l'énergie créatrice de l'un des derniers, des très grands pioniers de la médecine.

Lorenz Böhler wurde am 15. Januar 1885 zu Wolfurt bei Bregenz geboren und entstammt einer fleißigen Handwerkerfamilie.

1911 promovierte er in Wien zum Doktor der Medizin. Schon als Student hatte sein besonderes Interesse der Unfallchirurgie gegolten. Bei dem damaligen klinischen Betrieb fand er aber nur wenig Gelegenheit, Unfälle zu sehen und zu behandeln. So konnte er z. B., wie er selbst schreibt, während seines 6j. Studiums keinen einzigen Gipsverband sehen, und die Kollegien über Frakturen und Luxationen waren rein theoretischer Art.. Das Interesse der Chirurgen konzentrierte sich auf die „großen" Operationen in den Leibeshöhlen. Frakturen



und Luxationen galten als „abgeschlossenes" Kapitel und waren unbeliebt, weil durch sie auf lange Frist Betten belegt wurden.

Um seine Kenntnisse zu vervollkommnen, mußte Lorenz Böhler in die Welt hinausziehen, und seine Studienreisen führten ihn bis Nord- und Südamerika. Durch den Ausbruch des ersten Weltkrieges wurden Böhlers Lehr- und Wanderjahre jäh unterbrochen.

Als jüngster Regimentsarzt der Österreichisch-Ungarischen Armee begann er 1916 in Bozen mit der Gründung des ersten Speziallazaretts der Welt für Knochenschußbrüche und Gelenksschüsse. Unter widrigsten äußeren Umständen, in unzulänglichen Räumen, mit unzulänglichem Personal und Material sowie im Kampf gegen den Widerstand engstirniger Bürokraten, leitete hier ein junger Mann von 32 Jahren die Ära der modernen Unfallchirurgie ein.

Schon drei Monate später konnte er bei einer Militärärztetagung in Trient 20 Fälle von Schußbrüchen demonstrieren, welche nach seiner Methode behandelt und mit funktionstüchtigen Gliedern entlassen worden waren.

Lorenz Böhler formulierte damals zum erstenmal seine Lehre von den Grundsätzen der Knochenbruchbehandlung: Einrichtung der Frakturen, ununterbrochene Ruhigstellung bis zur Heilung und aktives Bewegen aller nichtfixierten Gelenke vom ersten Tage an im vollen Umfang, unter Vermeidung von schmerzhaften passiven Bewegungsübungen, heißen Bädern und Massage.

Obwohl diese Methode so einfach und segensreich für den Verletzten war und ist, sollte es noch viele Kämpfe kosten, bis sie ihren Siegeszug antreten konnte. Zunächst fand Lorenz Böhler nur viel Verständnislosigkeit, Ablehnung und zum Teil offene Feindschaft.

1917 kaufte er anläßlich einer Urlaubsreise nach Wien das Buch über „Die Statistiken der Unfälle der Jahre 1906 bis 1911, bearbeitet im Ministerium des Inneren nach den Karten der Arbeiterunfallversicherungsanstalten in Österreich". Nach der Lektüre dieses Buches kam Böhler zur Überzeugung, daß sich die Ergebnisse der damaligen Frakturenbehandlung verbessern ließen und war entschlossen, seine Kriegserfahrungen auch in den Dienst der Friedensverletzten zu stellen.

1919, nach seiner Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft, sprach er deshalb beim Direktor der Arbeiterunfallversicherungsanstalt in Wien, Hofrat *Kögler*, vor und konnte am 19. November 1919 in einer außertourlichen Vorstandssitzung die Versicherungsfachleute mit seinen lückenlosen Aufzeichnungen, Bildern und Statistiken für seine Behandlungsmethode überzeugen.

Durch die Inflation wurde der Betrag von 500 000 Kronen, der für die Errichtung einer anstaltseigenen Unfallstation flüssig gemacht worden war, wertlos. Böhler mußte auf die Verwirklichung seiner Pläne warten und ließ sich in Gries bei Bozen als praktizierender Chirurg nieder. In Südtirol, das zu seiner zweiten Heimat wurde, lernte er auch seine Frau und treue Mitkämpferin, Frau *Leopoldine Böhler*, geb. *Settari*, kennen, welche ihm in einer ausnehmend glücklichen Ehe vier Söhne und eine Tochter schenkte.

Erst im Jahre 1924 konnte der neue Generaldirektor der Versicherung, Hofrat Dr. *Hendrych*, Böhler mitteilen, daß nun der Errichtung einer anstaltseigenen Unfallstation nichts mehr im Wege stünde. Am gleichen Tage erhielt er das Angebot, das Primariat des Krankenhauses Brixen zu übernehmen.

Böhler entschloß sich zunächst für Brixen, aber schon am 1. Juni 1925 begab er sich nach Wien, um den Umbau des 3. Stockwerks des Anstaltsgebäudes in eine Unfallstation zu überwachen. Am 1. Dezember 1925 konnten 52 Betten in der Webergasse dem Betrieb übergeben werden.

Trotz des anfänglichen Boykotts durch die Gegner fand das Haus in der Webergasse regen Zuspruch, so daß es schon ein Jahr später auf 100 Betten vergrößert werden mußte.

Von nun an hatte Böhler die Gelegenheit, die Richtigkeit seiner Ideen in größerem Rahmen an Friedensverletzten zu beweisen, und von der kleinen Unfallstation in der Webergasse aus eroberte er mit seiner Lehre von der Unfallchirurgie die Welt.

Böhler ist nicht nur ein großer Chirurg, sondern auch ein Meister der Planung und Organisation. Nicht nur in Österreich, auch in zahlreichen anderen Ländern wurden nach seinem Konzept von Organisation und Unterricht der Unfallchirurgie Unfallkrankenhäuser gebaut.

Er ist nicht der Typ des weltabgewandten „Professors", des „Theoretikers", sondern der Mann der Praxis, was man auch aus jeder Zeile seines Hauptwerks: „Die Technik der Knochenbruchbehandlung" erkennt. Dieses Buch ist als medizinischer Bestseller in nunmehr 13 Auflagen, 28 Übersetzungen in 7 Sprachen erschienen. Da ist alles bis ins kleinste Detail beschrieben: die Länge und Breite eines Tupfers, der Durchmesser des Nagels und die Fädenzahl der Gipsbinde. — Oft ist er deshalb als „keinlich" und „unwissenschaftlich" angegriffen worden, aber ein Mann wie Böhler, der schon so viel Behandlungsmißerfolge, die bei anderen

durch schlechte Organisation und technische Mängel entstanden, gesehen hat, weiß, warum er sich um diese scheinbaren „Kleinigkeiten" so kümmert. Gerade darin liegt die Stärke des Böhlerschen Systems, daß jedes Ding seinen Platz hat, nichts dem Zufall überlassen wird, alles durchdacht, genormt und standardisiert ist.

Unübersehbar ist die Zahl der Schüler, welche Böhler herangebildet hat. Als hervorragender Lehrer ist er immer unter seinen Schülern zu finden, um zu lehren und zu überwachen. Jeder seiner Ärzte kann sich jederzeit mit einer Frage an ihn wenden und wird nicht das Gefühl haben, mit einem „strengen Klinikchef", sondern mit einem väterlichen Freund zu sprechen. Er fördert nicht nur die wissenschaftliche Arbeit seiner Schüler in großzügiger Weise, er hat auch volles Verständnis für ihre Sorgen und Nöte.

Nur drei Dinge duldet er bei seinen Mitarbeitern nicht: Schlamperei, Ignoranz und Gleichgültigkeit.

Lorenz Böhler ist von unglaublicher Vitalität und Arbeitskraft. Jahrzehntelang hat er sich z. B. jede Luxation, welche eingeliefert wurde, zu jeder Tages- und Nachtzeit zeigen lassen. Trotzdem war er nicht zu müde, fast 400 wissenschaftliche Arbeiten vorwiegend in den Nächten zu schreiben; denn bei Tag ließ ihm der fast dauernd herrschende Hochbetrieb keine Zeit dazu. Aber auch im ärgsten Krankenhausgetriebe hat ihn nie jemand nervös oder ungeduldig gesehen. Das Fluidum der Ruhe und Besonnenheit, das er ausstrahlt, wirkt nicht nur auf seine Patienten, sondern auch auf seine Schüler.

Am 15. Januar 1960 hat Lorenz Böhler sein 75. Lebensjahr vollendet. Wenn man auf sein langes, erfolgreiches Leben zurückblickt, kann man sagen: er hat Wort gehalten, mit seinen Methoden die Behandlungsergebnisse auf dem Gebiet der Unfallchirurgie zu verbessern!

Möge er weiter wirken als Pater Traumatologiae im Kreise seiner ihn verehrenden Schüler zum Wohle der Unfallverletzten in der ganzen Welt.

Ad multos annos!

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Hans Pecinka, Wien XX, Weberg. 2—6.

DK 92 Böhler, Lorenz

FRAGEKASTEN

Frage 52: Ist etwas über die Häufigkeit und die Ursache von Mißerfolgen bei Blutübertragungen gleicher Blutgruppe von einer Rasse auf eine andere bekannt?

Antwort: Aus der Formulierung der Frage entnehme ich, daß mit irgendwelchen **rassenspezifischen Merkmalen** gerechnet wird, auf Grund deren es zu einer **Transfusionsreaktion** kommen kann, **obwohl bei Spender und Empfänger die gleiche AB0-Blutgruppe vorliegt.**

Solche speziell rassenabhängigen Merkmale, die bei einer einmaligen Blutübertragung zu Störungen führen könnten, sind jedoch nicht bekannt. Auch bei den hämolytischen Störungen, die nach Immunisierung des Empfängers durch mehrfache Blutübertragungen (oder Sensibilisierung z. B. durch Schwangerschaft) gegen ein Antigen des Spenders möglich sind, kann in bezug auf die in Frage kommenden Antigene kaum von einer Rassenabhängigkeit gesprochen werden.

Bekannt sind Unterschiede in der Häufigkeit einzelner Blutkörperchenantigene in den verschiedenen Rassen. So beträgt z. B. die Häufigkeit des Rh-Faktors (D) bei Japanern zwischen 99—99,5% gegenüber ca. 85% bei Weißen. Auch gibt es einzelne Faktoren, die praktisch nur bei bestimmten Rassen anzutreffen sind, so z. B. der Diego-Faktor bei Mongolen (Indianern, Japanern, Chinesen) und der Sutter-Faktor bei Negern. Da eine potentielle Unverträglichkeit zwischen Spender- und Empfängerblut in irgendeinem der zahlreichen Antigene keinesfalls überhaupt oder in einem bestimmten Zeitraum regelmäßig zu einer tatsächlichen Antikörperbildung führen muß, ist die Chance einer Transfusionsstörung zwischen Angehörigen verschiedener Rassen praktisch gleich der innerhalb der gleichen Rasse. Für den Einzelfall maßgebend ist immer die Beachtung der AB0-Blutgruppen und die vor der Transfusion durchgeführte Kreuzprobe.

Bei nicht in das Gebiet der Immunologie fallende Transfusionsstörungen liegen keinerlei Anhaltspunkte für eine Rassenabhängigkeit vor.

Dr. med. *W. Helmbold,* Max-Planck-Institut f. vergl. Erbbiologie u. Erbpathologie, Berlin-Dahlem

Frage 53: Kopfschmerzen als Folge einer unterschwelligen CO-Vergiftung sind bekannt. Ihr Nachweis im Einzelfalle ist mir als praktischem Arzt unmöglich. Gibt es Methoden und Institute, die etwa aus einer Blutentnahme frühestens 1¼ Std. nach Arbeitsschluß von einer Tätigkeit in Großmotoren-Werkstätte noch den Nachweis von geringen CO-Konzentrationen im Blut ermöglichen könnten? Es handelt sich um Reparaturen von Motoren von 120—140 PS in großen Hallen, in denen Anschlüsse der Auspuffrohre etwa bei der Leerlaufprüfung an besondere Ableitungen vorgesehen sind, die aber oft genug nicht angeschlossen werden, z. T. weil sie nicht zusammenpassen. Im vorliegenden Fall klagen mir zwei Arbeiter, die 20 km entfernt vom Werk wohnen, über Kopfschmerzen. Der eine hat sicher dazu früher nicht geneigt, bekam sie jetzt erst außer vielgestaltigen anderen Schmerzen einige Zeit nach einer Nephrose, die mit etwas überdauernden Lendenschmerzen nach relativ kurzer Zeit ohne sonst nachweisbare Folgen geheilt war. Von ihm und von mir aus kann man über weitere Arbeiter dieser Tätigkeit, die zu Kopfschmerzen neigen, nichts erfahren.

Antwort: Ich glaube voraussetzen zu dürfen, daß der Herr Fragesteller in Westdeutschland tätig ist. Zutreffendenfalls ist die Beantwortung seiner Anfrage recht einfach: er wende sich an den zuständigen Staatlichen Gewerbearzt. Dessen Dienstaufgabe ist es, bei Fällen wie **Kopfschmerzen infolge vermutlicher Einatmung unterschwelliger CO-Mengen im Betrieb** nachzugehen, am Arbeitsplatz entsprechende Untersuchungen vorzunehmen, die fraglichen Arbeiter genauer zu untersuchen usw. Die meisten Gewerbeärzte haben selbst die notwendigen Apparaturen; wenn nicht, so haben

sie engere dienstliche Beziehungen zu der geeigneten Untersuchungsstelle im fraglichen Bezirk. — Ich möchte diese Gelegenheit benützen, um alle Ärzte in Westdeutschland, welche über irgendwelche Probleme der Arbeitsmedizin eine Auskunft oder eine Sonderuntersuchung benötigen, davon zu verständigen, daß sie sich jederzeit an den für ihren Bezirk zuständigen Staatlichen Gewerbearzt wenden können. Dessen Mitwirkung ist seine Dienstaufgabe! — Auch in der Ostzone gibt es ähnliche Dienststellen, besonders im Zentral-Institut Berlin-Lichtenberg, Nöldner-Straße. — Bei dieser Sachlage erscheint mir eine weitere sachliche Erörterung der Methodik — es gibt hier mehrere z. T. sehr diffizile Nachweis-Methoden — entbehrlich.

Prof. Dr. *F. Koelsch*, Erlangen, Badstr. 19

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Physikalische Medizin, Balneologie

von E. SCHLIEPHAKE und R. SMETS

Die **Bestimmung der Radioaktivität von Heilwässern** geschieht heute meist mit den bei der Isotopentechnik entwickelten Hilfsmitteln (Dirnagl). Radium, das im Wasser meist nur in sehr geringer Menge enthalten ist, zerfällt sehr langsam zu Radon, wobei α- und γ-Strahlen ausgesendet werden. Dieser in fast allen radioaktiven Heilquellen enthaltene Stoff wird in 3, 8 Tagen in Radium A umgewandelt, das dann weiter zerfällt. Bisher erfolgte die Messung der Aktivität in Ionisationskammern mit Elektrometern, die zum Teil mit Verstärkern verbunden sind.

Heute arbeitet man auch mit dem *Geiger-Müller* Zählrohr. Ein einfacher Nachweis der α-Strahlung ist aber damit nicht möglich; selbst in starken Radonwässern ist nur etwa ein Impuls je Stunde durch α-Strahlen zu erwarten. Die β-Strahlung ist etwa 50mal so stark; besser mißt man die γ-Strahlung. Diese wird am besten mit Szintillationszählern erfaßt, besonders wenn man die Flüssigkeit in eine Aushöhlung des Szintillationskristalls gibt. Bei sehr schwachen Wässern ist aber auch dieses Verfahren zu unempfindlich. Am empfindlichsten ist ein Verfahren, bei dem Zinksulfid von α-Strahlen getroffen wird und Lichtblitze aussendet. Diese werden mit Fotozellen aufgenommen. Am besten schüttelt man das Radon mit Öl aus dem Wasser aus und bringt es in eine mit Zinksulfid ausgekleidete Kammer.

Bei der Heilwirkung der Wässer spielt wahrscheinlich die α-Strahlung die größte Rolle. Die künstlichen Isotopen haben andere Eigenschaften. Schäden durch die radioaktiven Wässer sind unwahrscheinlich. Im japanischen Gebiet von Misasa, wo die Bevölkerung regelmäßig in den stark radioaktiven Quellen badet, sind keine besonderen Mutationen bei den umwohnenden Menschen gefunden worden.

Nach Scheminzky ist **Radon** ein Edelgas, das keine Verbindung mit Körperbestandteilen eingeht und aus dem Körper in kurzer Zeit wieder ausgeschieden wird. Die festen radioaktiven Stoffe, wie sie nach atomaren Reaktionen auftreten, reagieren dagegen chemisch mit dem Körper und bleiben sehr lange in den Geweben gebunden.

Radioaktive Wässer haben eine gewisse **Wirkung auf endokrine Drüsen,** wie Canel, Engelhard u. Schramm in Rattenversuchen feststellten, und zwar tritt bei der reifen Ratte eine östrogene Wirkung ein, bei kastrierten Ratten kommt es zu vermehrtem Auftreten von vaginalen Hornzellen.

Nach G. Steeger bewirkt **Gasteiner Thermalwasser** eine erhöhte Diurese. Auch die mit dem Harn ausgeschiedenen Stoffe werden vermehrt. Das pH im Harn wird nach der sauren Seite verschoben. Maßgebend ist offenbar der Gehalt an Radon und ein zweiter Faktor, der als „Fervor"-Effekt bezeichnet wird. Schnelle berichtet über klinische Untersuchungen mit neuen Heilwässern.

Nach Mathies u. Werther bewirken **Moorbäder** vermehrte Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin im Tierversuch.

Nach Weskott beruht die **Wirkung des Moores** auf einer Summation verschiedener Faktoren. Sorptionsvermögen. Ionenaustausch und hormonelle Beeinflussung spielen eine Rolle. Die chemischen, auf Huminsäure beruhenden Wirkungen seien im dicken Moorbrei geringer als im Schwebstoff. Die Hyaluronidase wird gehemmt.

Im **Badetorf** sind nach K. E. Quentin verschiedene Stoffe wirksam. 98% des Stickstoffs sind in organischen Verbindungen, zum Teil in Eiweißkörpern vorhanden. Es wurden mehrere Aminosäuren nachgewiesen, wichtig sind auch in balneotherapeutischer Hinsicht die Huminsäuren, die Aminosäuren in wechselnder Menge enthalten.

Moorpräparate haben nach Sommer sehr verschiedenen Wert. Sie sind kein vollwertiger Ersatz für eine Kur in einem Moorbad, jedoch gibt es wertvolle Präparate, die sich für Hauskuren eignen. Die äußerlich anzuwendenden Moorpräparate dienen zur Behandlung von Rheumatismus, Gicht, Frauenleiden, die internen zur Behandlung von Magen- und Darmaffektionen. Die Beschaffenheit der Präparate ist verschieden. Einige enthalten reinen Torf (Bad Aiblinger Heilmoor, Güldenmoor, Neydhartinger Moorschwebstoff, Urmoran usw.). Erzeugnisse aus trockenem Torf enthalten bei gleichem Gewicht mehr Torfsubstanz. Sie sind aber schwer benetzbar und sehr schwer zum Aufquellen zu bringen.

Bei aufgeschlossenem Torf hat eine chemische Behandlung stattgefunden. Im Turbatherm sind thermophile Mikroorganismen vorhanden, durch die beim Anfeuchten eine Selbsterwärmung auftritt. In manchen Badepräparaten sind nur bestimmte Bestandteile des Torfes enthalten. Reine Moorextrakte enthalten im wesentlichen Huminsäuren und alkalische Stoffe des Torfes. Andere Präparate sind mit Eisensalzen, Schwefel, ätherischen Ölen oder Salizyl vermischt. Sie werden in Pulver- oder Pastenform vertrieben. In einem eingehenden Bericht von H. Baatz sind die Erfahrungen und Erfolge mit der **Moor-Resorptionstherapie genitaler Entzündungen der Frau** dargestellt, mit besonderer Berücksichtigung der Kur in Pyrmont.

Welche **Stoffe für die Heilwirkung** in Frage kommen, ist noch nicht geklärt, es kommen chemische und physikalische Faktoren in Frage. Nach Lachmann wirkt die interne Moorbehandlung zum Teil adsorbierend, sie bindet Säuren und adstringiert; hauptsächliche Indikation bilden die entzündlichen Krankheiten des Magen-Darm-Traktes und das Ulkus. Beschwerdefreiheit tritt oft schon nach 3 bis 6 Tagen ein, wahrscheinlich durch Spasmolyse (Siedek, Kallus). Beschleunigte Magen-Darm-Passage normalisiert sich; bei Colitis ulcerosa wird Moor oral und rektal angewendet. Nach Greif wird die Duodenalflora beeinflußt, wodurch Erkrankungen der Gallenwege günstig beeinflußt werden. Nach Hosemann finden sich im Moorschwebstoff östrogene Substanzen.

Der **Göppinger Sauerbrunnen** hat den Charakter eines Kalzium-Hydrogenkarbonatsäuerlings, die **Hopfinger Freihofquelle** ist ein Ca-Na-Hydrogenkarbonatsäuerling. Die Wasserausscheidung im 4-Stunden-Wert ist nach Zufuhr dieser Wässer höher als nach reinem

Leitungswasser. In den ersten Stunden nach dem Trinkversuch nimmt das Kalzium im Serum ab. Bei Kranken wurden die Trinkkuren zusammen mit physikalisch-diätetischen Mitteln angewendet. Bei Gastritis verschwanden die subjektiven Beschwerden, es wurde eine Regulierung der Säurewerte im Magen erreicht. Magengeschwüre bildeten sich zurück. Zustände nach Hepatitis wurden gebessert. Bei Herzleistungsschwäche wurden günstige Wirkungen erzielt. Bei Obstipation waren die Wirkungen uneinheitlich. Zörkendörfer behandelt die Frage: **Sind Kalziumsulfatwässer Heilquellen?** Bei Zufuhr solcher Wässer durch die Duodenalsonde findet sich eine Anregung der Gallesekretion. Auch beim Merschweinchen wurde vermehrte Cholerese beobachtet. Rauminhalation von Salzufler Inselbrunnen bewirkt Besserung von eitrigem Auswurf, der Leukozytengehalt geht zurück.

Das **pH im Blut** wird nach Langendorf u. Lang nur von dem Verhältnis der Konzentration von Bikarbonat und Kohlensäure oder allgemein vom Verhältnis zwischen Base und dazu konjugierter Säure bestimmt und nicht von den Absolutmengen. Vermehrung der Kohlensäure führt zu pH-Senkung. Man definiert heute eine Azidose entweder als einen Zustand mit erhöhter H^+-Konzentration oder einen Zustand mit relativem Anionenüberschuß und eine Alkalose als einen Zustand mit verminderter H^+-Konzentration oder relativem Kationenüberschuß. Die pH-Verschiebung ist wegen der hohen Pufferung im Blut oft nur gering. In Versuchen erhielten Ratten zur Erzeugung einer Azidose NH_4Cl, zur Erzeugung einer Alkalose $NaHCO_3$ im Futter. Eine Verzögerung des Wachstums fand sich nur bei azidotischen Männchen. Die alkalotischen Männchen erreichten ein höheres Durchschnittsgewicht als die Kontrolltiere. Die azidotischen Tiere nehmen mehr Futter auf. Azidose bewirkt eine geringe Verschiebung der Ca-Ausscheidung vom Kot zum Urin, dasselbe trifft für die K-Ausscheidung bei der Alkalose zu. Im Anfangsstadium der Azidose wird vermehrt Chlor retiniert.

Nach Pfannenstiel sind natürliche **Heilwässer echte Heilmittel** und gehören in die Hände des Arztes. Aus einem **Substanzgemisch,** wie es in einer Heilquelle vorliegt, sucht sich der Körper die Bestandteile heraus, die er gerade benötigt. Die Überschüsse werden ausgeschieden.

Eisen wird im Magen in ionisierte Form gebracht. Die Eisenionen werden durch Eiweißstoffe von Apofermentcharakter entgiftet. Es entstehen Ferritin und Transferrin. Das Eisen kann dann als dreiwertiges Ion in der Mukosa gespeichert oder nach Bedarf resorbiert werden. Nur bei krankhafter Veränderung der Mukosazellen wird unter Umständen zuviel Eisen resorbiert, es kann zu Hämochromatose kommen. Ähnlich wird die Aufnahme von anderen Stoffen aus Heilwässern geregelt. Ob ein Heilwasser nüchtern genossen werden soll, kann nur durch die individuelle Reaktion der Kranken beurteilt werden. Trinkkuren wirken vor allem dann günstig, wenn der Mineralhaushalt gestört ist; dies kann aus dem Serum-Ionogramm festgestellt werden, wobei Natrium-Chlor- und Alkalireserven bestimmt werden. Auch Kalium und Gesamteiweiß sind von Bedeutung. Als Untersuchungsverfahren zur Feststellung der Wirkung von Trinkkuren stehen zur Verfügung: Untersuchung der Magensekretion, evtl. der Magenschleimhaut durch Saugbiopsie, Gallenabsonderung, Leberfunktion, Darmperistaltik, Säure-Basen-Haushalt, Diurese, pH im Harn, Ionogramm, Alkalireserve, Eiweißumsatz, Blutzucker- und Harnsäurespiegel, Katalase, Schwefel, Eisen im Blut, Blutbild, Retikulozyten, bei Arsenquellen der antithyreotoxische Effekt, Thorntest usw.

Natrium-Ionen wirken quellend und lockernd auf die Gewebe. Ein Mangel an Natrium ist ebenso schädlich wie ein Überschuß. Kochsalzhaltige Wasser sind nur dann nicht angezeigt, wenn die Natrium-Ausscheidung gestört ist. Die übertriebene Furcht vor dem Kochsalz ist bei Gesunden unbegründet. Kochsalzhaltige Wässer wirken sekretionsfördernd, schleimlösend. Salzarme Kost kann zu schweren Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt führen. Kalium bewirkt eine Erniedrigung des Potentials der Zellmembranen und kann im Übermaß bis zum „Kathodenblock" mit Unerregbarkeit der Nerven führen. Das Gleichgewicht zwischen Kalium und Natrium wird vom Nebennierenmark durch Adrenalin bzw. Noradrenalin gesteuert. Kalzium wirkt abdichtend auf die Zellmembranen und dadurch entzündungswidrig. Ein Übermaß von Kalzium kann zum „Anodenblock" mit herabgesetzter Schmerzempfindlichkeit führen. Ca-Ionen entquellen die Gewebe. Der Ca-Haushalt wird hauptsächlich durch ACTH sowie sämtliche Hormone der Nebennierenrinde und Vitamin C gesteuert. Vitamin D ist wichtig für die Ca-Aufnahme im Darm. Die bakterizide Kraft des Serums wird durch Kalzium erhöht. Trinkkuren mit alkalischen Heilwässern regen die Regulation des Säure-Basen-Haushalts an, rufen aber keine echte Alkalose hervor.

Magnesium wird schlecht vom Darm resorbiert, es setzt den Muskeltonus herab, wirkt zentral sedativ und peripher gefäßerweiternd. Es ist für den Kohlehydratstoffwechsel unentbehrlich. Phosphor und Schwefel greifen überall in den Stoffwechsel ein. Spurenstoffe können biokatalytisch wirken. Kupfer und Eisen sind wichtig für die Zellatmung und für die Funktion vieler Fermente.

Mangan ist wichtig für Fortpflanzung und Stillfähigkeit. Zink scheint von Bedeutung für die Funktion des Insulins zu sein, Kobalt reizt das rote Knochenmark und mobilisiert die Eisenreserven im Körper. Jod ist besonders wichtig für den alternden Organismus, Selen ist ein Leberschutzstoff, Arsen fördert den Stoffansatz. Auch Bor, Brom, Rubidium, Silicium üben bestimmte Wirkungen aus, ebenso wie Barium, Strontium, Fluor. Die Heilwässer wirken niemals durch den Gehalt an nur einem Stoff, sondern durch die Kombination.

Bei Leber- und Gallenkrankheiten stellte Meier Untersuchungen mit dem **Heilwasser von Tarasp** an. Wurde Galaktose gleichzeitig mit der Sulfatquelle verabreicht, so wurde die Galaktoseausscheidung danach vermindert, es kam zu einer besseren Verwertung. Hierbei scheint die Sulfhydrilgruppe beteiligt zu sein, auch Aminosäuren und Kokosfettemulsion wirken ähnlich. Die Cholerese wird erhöht. Bei cholezystektomierten Patienten mit einem Drain wurden nach i.v.-Darreichung des Sulfatwassers ebenfalls Gallenmenge, Bilirubin und Cholesteringehalt erhöht, reines Natriumsulfat erhöht dagegen nur die Bilirubinmenge. Decholin andererseits steigert nur die Gallenmengen. Wird bei Cholezystographie nach zwei Eigelb noch Sulfatquelle gegeben, so kommt es zu einer nochmaligen Verkleinerung der Gallenblase. Für den Reaktionsablauf ist nur die Tonuslage der Gallenblase maßgebend, die Art der Erkrankung spielt keine Rolle. Längere Kuren haben einen eutonisierenden und eukinetischen Effekt auf die Gallenwege.

Bei **Diabetes** kann die unterstützende Wirkung von **Neuenahrer Trinkwässern** wertvoll sein (Kühn), der Blutzucker wird herabgesetzt, der Mineralhaushalt in Leber und Pankreas günstig beeinflußt. Nach Both hat dieser Sprudel auch diuretische Wirkung, fördert die Steinabgänge aus den Harnwegen und die Verdauungsvorgänge. Nach Untersuchungen von Schliephake ist der Blutzuckeranstieg im *Staub*-Versuch nach Trinken von **Neuselters-Heilquelle** wesentlich geringer, die Toleranz besser als vorher.

Die **Therapie mit Schlick** an der See wurde 1929 von Keilhack u. Schultze-Heubach eingeführt. Nach Schütt eignet sie sich besonders zur Behandlung von Störungen im Venensystem, entzündlichen Hautleiden, Follikulitis und Ekzemen. Westerland hat das modernste Schlickbadehaus.

Kukowka untersuchte **das elektrobiologische Verhalten der Haut bei Bädern.** Es fanden sich Änderungen des elektrischen Widerstandes und der Ionendurchlässigkeit der tieferen Hautschichten. In der Sauna steigt die luftelektrische Feldstärke nach dem Wasserguß auf die glühenden Steine von ca. 100 V/m auf 2000—4000 V/m, auch die Radioaktivität der Luft steigt an. Das Material der menschlichen Kleidung kann die Äquipotentiallinie verändern, dadurch können Änderungen im Organismus entstehen.

Schrifttum: Both: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 325. — Canel: Presse therm. climat., 95 (1958), S. 193. — Dirnagl: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 229. — Kühn: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 323. — Kukowka: Hippokrates, 29 (1958), S. 66; ders.: Dtsch. Gesundh.-Wes. (1958), S. 1317. — Lachmann: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 258. — Langendorf u. Lang: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 285. — Mathies u. v. Werther: Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. (1958), S. 582. — Pfannenstiel: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 304. — Quentin: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 246. — Schnelle: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 273. — Schütt: Hippokrates (1958), S. 617. — Sommer: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 252. — Steeger: Arch. Phys. Ther., 11 (1959), S. 260. — Weskott: Heilkunst, 71 (1958), S. 395. — Baatz: Medizinische (1959), Nr. 35 u. 36. — Schliephake: Heilkunst.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. E. Schliephake, Balserische Stiftung, Gießen, Wilhelmstr. 14, u. Dr. med. R. Smets, Würzburg, Schießhausstr.

Buchbesprechungen

N. Henning: **Klinische Laboratoriumsdiagnostik.** Unter Mitarbeit zahlr. Fachgelehrter. 696 S., 203 Abb., 9 Farbtafeln, Verlag Urban & Schwarzenberg, München und Berlin, 1959. Preis: Kunststoffeinband DM 68,—.

Henning und seinen Mitarbeitern ist mit dem vorliegenden Buch eine hervorragende zusammenfassende Darstellung über die moderne Laboratoriumsdiagnostik gelungen. Es dient nicht nur als Anleitung und Nachschlagewerk für med.-techn. Assistenten und Studierende, sondern es ist auch ein vorzüglicher Ratgeber für den Arzt in der Praxis sowie im Krankenhaus. Es geht weit über die eigentliche Laboratoriumsdiagnostik hinaus und informiert auch über zahlreiche bewährte klinische, funktionelle Untersuchungsmethoden. Als Beispiel seien einige Kapitel aufgeführt: Bluteiweiß, Blutchemie, Morphologie des Blutes, Blutgerinnung und Blutstillung, Blutgruppenbestimmung, Immunologie, Herz- und Kreislaufregulationsprüfungen, Lungenfunktionsprüfungen, Bronchialkatheterismus, Untersuchungen der Mundhöhle und Speicheldrüsen, Untersuchung der Speiseröhre, des Magens und Darmes, funktionelle und morphologische Diagnostik der Leberkrankheiten und der Nierenkrankheiten, endokrines System, Liquoruntersuchung, Elektroenzephalographie, Zytologie, Isotope in der Diagnostik. Der Stoff ist übersichtlich gegliedert, es finden sich jeweilig klare Hinweise für die Bewertung und entsprechende klinische Anmerkungen. Zahlreiche Tabellen, Synopsen und Nomogramme erleichtern das Verständnis und die Arbeit. Für eine spätere Auflage dürften einige Ergänzungen empfehlenswert sein, z. B. die Beschreibung des *Hirst*-Testes, der Elektrodermatographie und einiger Fokustestmethoden, zum Beispiel des *Remky*schen Histamintestes. Bei der Milzpunktion vermißt man den Hinweis auf den interkostalen Punktionsweg nach der Technik von *Moeschlin*, der zur Vermeidung von Kapseleinrissen von wesentlicher Bedeutung ist. Doch setzen diese kleinen Hinweise den Wert des Buches nicht im mindesten herab. — Dem ausgezeichneten Werk ist im Dienste der qualifizierten Diagnostik eine möglichst weite Verbreitung zu wünschen.

Prof. Dr. med. *H. Thiele*, Berlin

P. Porcher, H. U. Stössel u. P. Mainguet: **Klinische Radiologie des Magens und des Zwölffingerdarmes.** Mit einem Geleitwort von Prof. Dr. H. H. Berg. 264 S., 260 Abb. in 415 Einzeldarst., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1959. Preis: Gzl. DM 72,—.

Die Technik der Magen-Darm-Untersuchungen ist nach der Schilderung der Verfasser in Frankreich etwas anders als in Deutschland. Die Verfasser unterscheiden Standard-, Spezial- und Kontrolluntersuchungen nach Therapietest. Die Standarduntersuchungen bestehen aus Durchleuchtung und gezielten Aufnahmen, ca. 20 für jeden Fall. Besonders interessant sind die Spezialuntersuchungen bei unklaren Fällen. Es wird dabei zur besseren Darstellung von versteckten Wandveränderungen die Peristaltik fördernde Wirkung von Pharmaka, vor allem Morphin, benützt. 0,01 Morphin i.v. regt nach ca. 20 Min. die Peristaltik an, und es zeigt sich in ca. 80% Duodenalfüllung bei Patienten, bei denen man vergeblich bei der Standarduntersuchung darauf gewartet hatte. Sehr eindrucksvolle Vergleichsbilder erläutern dies. Vorübergehende Nebenwirkungen der i.v. Inj. treten, wie immer bei Mf, wohl auf, doch gab es bei einer sehr großen Zahl von Untersuchungen keine lebensbedrohlichen Zustände. Eine andere Art von Spezialuntersuchung benützt das Pneumoperitoneum mit gleichzeitiger Luftaufblähung des Magens (Parietographie) Verdickungen der Magenwand bei Ca stellen sich hierbei deutlich dar. Zum Festhalten der Bewegungsvorgänge wird die Kinematographie mit Bildverstärker, wie sie *Janker* entwickelt hat, benützt. Daneben dient die Chronoradiographie (Momentaufnahmen in bestimmten Zeitabständen) zum Studium vor allem langsamer Bewegungen. Die Kymographie, welche die Bewegungen auf einem einzigen Film festhält, wird von den Verfassern nicht erwähnt.

Das Buch ist glänzend ausgestattet, der deutsche Text und vor allem die vielen Vergleichsbilder machen die Lektüre leicht. Den Verfassern ist es gelungen, den großen Wert der funktionellen Diagnostik in leicht verständlicher Form zu demonstrieren.

Prof. Dr. med. *Pleikart Stumpf*, München

F. Wuhrmann u. Ch. Wunderly: **Die Bluteiweißkörper des Menschen.** Untersuchungsmethoden und deren klinisch-praktische Bedeutung. 3. völlig umgearb. Aufl., 499 S., 179 Abb., davon 12 mehrfarbige, Benno Schwabe Verlag, Basel, 1957. Preis: Gzln. DM 52,—.

Die dritte Auflage dieses allgemein geschätzten Buches von Wuhrmann und Wunderly über die Bluteiweißkörper des Menschen ist schon sechs Jahre nach der zweiten herausgekommen, ein Zeichen dafür, daß die Untersuchung der Plasmaeiweißkörper immer wichtiger für die Diagnose verschiedener Krankheiten wird, und dafür, daß dieses Buch diesen steigenden Ansprüchen gerecht wird. In den letzten Jahren sind neue Beziehungen von Krankheiten zum Bluteiweißbild aufgefunden worden, insbesondere wurden auch Beziehungen entdeckt, die genetisch bedingt sind. So mußte die dritte Auflage teilweise neu geschrieben und erweitert werden. Darüber hinaus wurden noch viele neue Befunde verwertet, einiges Überholtes wurde weggelassen. Der Textteil hat von 359 Seiten der zweiten Auflage auf 476 Seiten zugenommen. Die Eiweißstruktur, insbesondere die sekundäre und tertiäre Struktur, wurde ausführlicher behandelt. Tabellen wurden neu aufgenommen und alte ergänzt. Die Einteilung der Plasmaproteine in Sphäro- und Linearproteine wurde weggelassen. Zum ersten Mal wird auch das Properdinsystem erwähnt. Die einzelnen Gruppen und Individuen der Plasmaproteine werden ausführlicher beschrieben. Die Elektrophorese, vor allem die Papierelektrophorese wird viel eingehender dargestellt und gewürdigt, da sie wohl doch die wichtigste Methode für das klinische Laboratorium ist. Hinzugekommen ist noch die Immunelektrophorese. Was die Ultrazentrifuge für die Analyse des Plasmas bedeutet, wird in einem kurzen Kapitel dargetan; denn es sind immer noch wenige klinische Laboratorien, die sie regelmäßig verwenden können. Der methodische Teil schließt mit einem Kapitel über die bewährten klinisch-chemischen Methoden. In dem Abschnitt über die klinische Bedeutung der Plasmaproteine sind erst Reaktionstypen zusammengestellt, die für bestimmte krankhafte Zustände charakteristisch sind, und es wird weiter erklärt, welchen Wert die einzelnen in den vorausgegangenen Kapiteln beschriebenen Methoden für die Praxis haben. Schließlich werden die Bluteiweißreaktionen und Bluteiweißbilder bei verschiedenen Krankheiten im einzelnen geschildert. In einem eigenen Abschnitt werden ausführlich die Dysproteinämien und die Paraproteinämien besprochen. Hier weicht das Eiweißblutbild quantitativ und qualitativ stärker und für längere Zeit von dem normalen Zustand der Euproteinämie ab. Auf diesem Gebiet haben sich seit der zweiten Auflage neue Gesichtspunkte ergeben. Die zahlreichen Störungen und Wechselwirkungen, die hierher gehören, werden nach den betroffenen Eiweißfraktionen geordnet, übersichtlich und eingehend diskutiert. Das Buch schließt mit einem interessantem Kapitel über die Bildung der Plasmaproteine. Etwas zu kurz sind die Fermente behandelt worden. Sie sind ebenfalls Eiweißkörper, treten in verschiedenen Fraktionen auf und gewinnen immer mehr an diagnostischer Bedeutung. Auf allen anderen Gebieten der Blutproteine aber ist das Buch ein zuverlässiger Berater.

Prof. Dr. med. *K. Felix*, Frankfurt/M.

KONGRESSE UND VEREINE

Berliner Medizinische Gesellschaft

Sitzung vom 16. Dezember 1959

Vor der Tagesordnung stellte Prof. H. von Kress zwei Fälle von **Lupus erythematosus visceralis** vor. Bei dem ersten war die Diagnose erleichtert durch das Vorliegen einer Lokalisation der Erkrankung an der Haut. Bei dem zweiten Fall fehlte diese. Beide Fälle verliefen hochfieberhaft mit hochgradiger Anämie, Ercheinungen an den Gelenken, multiplen Lymphomen und Niereninsuffizienz. Die Diagnose wurde durch das Auffinden der für den Lupus eryth. charakteristischen Zellen gesichert. Die Behandlung mit Prednison bzw. Prednisolon führte subjektiv und objektiv zu schneller Besserung.

Frau B. von Renthe-Fink: **Kritische Betrachtungen über den Wert der Nabelschnurblutuntersuchungen auf Syphilis in Westberlin.**

Im Sinne des Gesetzes zur Bekämpung von Geschlechtskrankheiten und angesichts der seuchenpolitisch bedrohlichen Lage der Stadt Berlin wurden im Jahre 1947 die Gesundheitsämter aufgefordert, bei allen Neugeborenen eine serologische Untersuchung des Nabelschnurblutes vornehmen zu lassen. Im Jahre 1950 erließ das Landesgesundheitsamt Berlin eine zusätzliche Verordnung zur Dienstordnung für Hebammen, die folgenden Wortlaut hatte: „Die Hebamme ist ferner verpflichtet, bei jedem Neugeborenen aus der Nabelschnur 5 ccm Blut zu entnehmen. Die Blutprobe ist unverzüglich dem zuständigen Medizinaluntersuchungsamt zur serologischen Untersuchung auf Syphilis zuzustellen." Berlin war das einzige Land, das eine solche Anordnung getroffen hatte. Erwägungen, auch in anderen Ländern eine ähnliche Bestimmung im Hebammendienst aufzunehmen, gaben Veranlassung zu einer kritischen Nachprüfung der Berliner Ergebnisse in sieben Jahren.

Zuvor wurde die Rechtsgültigkeit einer solchen Anordnung geprüft. Sie ist aus formalrechtlichen Gründen zweifelhaft. Wäre sie sozialhygienisch erwünscht, müßte sie an anderer Stelle, nämlich im Gesetz zur Bekämpfung von Geschlechtskrankheiten, ihren Platz finden. Die Meldungen nach Herausgabe der Verordnung ergaben folgendes Bild: Es wurden in den Jahren 1950 bis 1957 bei 88 954 Nabelschnurblutuntersuchungen 525 positive und 265 zweifelhafte Befunde erhoben, das sind 0,6 bzw. 0,3%. Im Jahre 1957 wurden bei einer 86prozentigen — also repräsentativen — Erfassung insgesamt 205 positive bzw. zweifelhafte Fälle gefunden. Dabei handelte es sich in 101 Fällen um unspezifische Befunde; wie spätere Untersuchungsbefunde ergaben, lag eindeutig keine Lues vor.

Von den verbliebenen 104 Fällen waren 65 bereits anderweitig erfaßt (durch die Anamnese, bei Routineuntersuchungen u. a.). Behandlungsbedürftig waren endgültig nur 31,17 Frauen und 14 Kinder. Das sind in bezug auf die Gesamtbevölkerung 0,0014%, die durch derartige Reihenuntersuchungen hätten erfaßt werden können. Eine gesetzliche Regelung darauf aufzubauen, ist nicht gegeben, im Hinblick auf den Rückgang der Geschlechtskrankheiten sozialhygienisch auch nicht notwendig. Die Berliner Ergänzungsverordnung zur Hebammendienstordnung ist inzwischen aufgehoben worden.

Wenn also die kritische Betrachtung das Ergebnis hatte, daß Nabelschnurblutuntersuchungen als Präventivmaßnahme weder erfolgversprechend noch rechtlich ausreichend fundiert sind, so erhebt sich doch die Frage, ob nicht andere vorbeugende Maßnahmen zum Schutze der heranwachsenden Frucht im Rahmen der Schwangerenfürsorge erwünscht seien. Dies wurde von der Vortragenden bejaht. Sie empfahl Blutuntersuchungen auf Blutfarbstoff, Blutgruppe, evtl. auch auf Toxoplasmose durchzuführen. Ein Forschungsauftrag der Berliner Gesundheitsverwaltung über die Häufigkeit des Vorkommens der Toxoplasmoseerreger im Schwangerenblut läuft gegenwärtig. Die Blutentnahme hätte durch Venenpunktion durch die freipraktizierenden Ärzte oder die Schwangerenberatungsstellen zu erfolgen. Durch die Neuregelung der Krankenversicherung dürfte die Kostenübernahme gewährleistet werden.

G. Senft, Pharmakolog. Institut der Fr. Universität Berlin-Dahlem. a. G.: **Pharmakologie und therapeutische Anwendung neuerer Diuretika.**

Die Entstehung der Ödeme wird durch die Retention von Natriumionen verursacht. Die Unfähigkeit des Ödemkranken, das mit der Nahrung zugeführte Kochsalz zu eliminieren, beruht auf einer zu hohen tubulären Rückgewinnung, für die das Na. retinierende Hormon der NNR, das Aldosteron, verantwortlich ist. Die Therapie des Ödems zielt daher vorwiegend auf die Beseitigung der tubulären Störung. Die neuen Diuretika, die zu den Sulfonamidabkömmlingen gehören, beschleunigen durch Hemmung der Rückgewinnung von Natrium auch die Ausscheidung von Wasser. Es handelt sich um das Acetazolamid (Diamox) sowie das Chlorothiazid (Diuril), das Hydrochlorothiazid (Esidrix) und das Methforylthiadiazin (Rontyl, Rodiuran), die sich bei der pharmakologischen und klinischen Prüfung als wirksam erwiesen haben. Die Frage, an welchem Abschnitt des Nierenepithels diese Verbindungen angreifen, wurde mit der Stop-flow-Methode untersucht. Dabei wird bei Hunden ein Katheter in das Nierenbecken hineingeschoben und nach kurzer Zeit abgeklemmt, wodurch der Druck im tubulären System ansteigt. Erreicht er die Höhe des Filtrationsdruckes, versiegt die Neubildung von Primärharn. Da der Harn jetzt nicht mehr fortbewegt wird, läßt sich erkennen, an welchem Abschnitt des Tubulussystems die Veränderungen vollzogen werden. Als Ergebnis der Untersuchung ist festzustellen: Diamox blockiert über eine Karboanhydratasehemmung die Rückresorption von Natrium aus den Nierentubuli. Die dadurch erzeugte Diurese betrifft, was als ein gewisser Nachteil zu betrachten ist, auch die Kaliumausscheidung. Zugabe von Kalium ist daher erwünscht. — Chlorothiazid und seine Derivate hemmen die Karboanhydratase in geringerem Maße. Ihre diuretische Wirkung beruht hauptsächlich auf einer Hemmung der tubulären Rückgewinnung von Natrium und Chlorionen in den proximalen Abschnitten des Nephrons. Die Kaliumverluste sind geringer. Wirkungsverluste treten auch bei längerdauernder Behandlung nicht auf.

Die Forderung *H. Herkens,* durch Bilanzuntersuchungen, wie sie in ähnlicher Weise bei Diabetes mellitus allgemein durchgeführt werden, das Ausmaß der Stoffwechselstörung zu erkennen, dürfte nur an wenigen Kliniken erfüllt werden können. Sie zeigt jedoch den Weg, den die Therapie zur erfolgreichen Behandlung von Ödemkranken zu gehen hat.

Zweck des Referates war, die praktischen Fortschritte aufzuzeigen, die mit der Einführung von Benzothiadiazinen in die Therapie gegeben sind sowie auf die Erweiterung unserer Erkenntnisse der physiologischen Aufgabe der Niere, besonders im Hinblick auf den renalen Ionenaustausch, hinzuweisen. Dr. med. *Ilse Szagunn,* Berlin

Oberhessische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, Medizinische Abteilung, Gießen

Sitzung am 9. Dezember 1959

E. Roots, Gießen: **Über die Feinstruktur der Bakterienzellen.**

Nach einleitenden Erklärungen über die systematische Stellung von echten Bakterien, Spirochäten und Viren wurde an Hand schematischer Übersichten der prinzipielle Aufbau von Bakterien erläutert, soweit die bisherigen Kenntnisse darüber Aufschluß zu geben vermögen. Unter Zugrundelegung eigener Untersuchungen ging der Vortragende sodann auf die näheren Einzelheiten des Aufbaues der Bakterienzelle ein und erläuterte seine Forschungsergebnisse an einer großen Zahl von zum Teil erstmals gezeigten elektronenmikroskopischen Aufnahmen der Ultradünnschnitte von Bakterien und

Viruselementarkörperchen. Die Bakterienzelle besteht aus der Zellwand, der zytoplasmatischen Membran, dem Zytoplasma mit darin eingelagerten kernähnlichen Substanzen, und sie wird bei einzelnen Arten noch rundum von einer strukturlosen Kapsel umgeben. Die Bakterienzelle ist von einer je nach Art unterschiedlich starken Zellwand umschlossen. Bewegliche Bakterien besitzen außerdem noch Geißeln, die der Fortbewegung dienen. Elektronenmikroskopische Aufnahmen von höchster Vergrößerung lassen erkennen, daß die Geißeln eine fädig-gewundene Struktur aufweisen. Diese Bewegungsorganellen bestehen aus Proteinen und sind Sitz der sog. Geißel- oder H-Antigene, die von den Körper- oder O-Antigenen verschieden sind. Die Geißeln durchtreten die Zellwand und scheinen ein Produkt des Zytoplasmas zu sein. Die Bakterienwand läßt den Durchtritt von Stoffwechselprodukten nach innen oder außen zu. Die eigentliche osmotische Barriere stellt jedoch die zytoplasmatische Membran dar, die unmittelbar unter der Zellwand liegt und das Zytoplasma allseitig umschließt. In das Zytoplasma eingelagert finden sich Feulgen-positive Substanzen, die als Kernäquivalente (Nukleoide) anzusprechen sind. Innerhalb dieser Bereiche ließen sich die nahe der Grenze des elektronenmikroskopischen Auflösungsvermögens liegenden 3—6 mμ dicken Desoxyribonukleinsäurefäden sichtbar machen. Am Modell des Bacillus cereus konnte gezeigt werden, daß im Bereich der bei der Zellteilung entstehenden Zwischenwände regelmäßig die Gebilde von lamellarar Struktur erkennbar sind, deren Aussehen eine gewisse Ähnlichkeit mit den in der tierischen Zelle vorkommenden Mitochondrien aufweist. Man weiß, daß diesen Organellen eine wichtige Aufgabe im Zellstoffwechsel zukommt. Die endgültige Entscheidung, ob die dargestellten Gebilde nach ihrem Aufbau und ihrer Funktion als Mitochondrien definiert werden können, muß weiteren, insbesondere histochemischen Untersuchungen vorbehalten bleiben. Die Spirochäten lassen eine feste Zellwand vermissen. Am Beispiel der Leptospiren wurde demonstriert, daß als wesentliches Bauelement dieser langgestreckten Organismen ein Achsenfaden mit dem spiralig ihn umgebenden Zytoplasma auffällt. In vergleichender Sicht wurden abschließend der Feinbau und die Vermehrungsweise des Psittakosevirus in der Chorioallantoismembran künstlich infizierter Hühnerembryonen demonstriert.

(Selbstbericht)

Ärztlicher Verein Hamburg

Sitzung vom 8. Dezember 1959

Brechmann (LVA, Vertrauensärztlicher Dienst) u. Loose (Städt. Krankenhaus Itzehoe): **Therapeutische Beobachtungen und Ergebnisse arterieller Durchblutungsstörungen bei 4000 Gefäßkranken** (mit Demonstration).

Es wurden 11 Patienten vorgestellt, die auf der angiologischen Abteilung von Dr. Loose im Städtischen Krankenhaus Itzehoe vor einer Reihe von Jahren behandelt worden sind und beschwerdefrei wieder entlassen werden konnten. Die Patienten sind z. T. mit sehr schweren Gefäßveränderungen eingewiesen worden, so daß z. B. in einem Fall die linke Ilikagabel reseziert, in einem anderen Fall eine Aortenresektion gemacht werden mußte. Fast alle Patienten wurden wieder arbeitsfähig. Der Patient, bei dem die Ilikagabelresektion durchgeführt wurde, arbeitet seit sechs Jahren wieder als Kaiarbeiter im Hafen. — Für die Versicherten hat sich die Arbeitsgemeinschaft, die im Rahmen des sozialärztlichen Dienstes der Landesversicherungsanstalt Freie und Hansestadt Hamburg mit der angiologischen Abteilung in Itzehoe unterhalten wird, zweifellos sehr günstig ausgewirkt. Es ist zu hoffen, daß auch in Zukunft noch recht vielen Kranken mit peripheren Durchblutungsstörungen dort geholfen werden kann.

Müller (Orthop. Klinik, Allg. Krankenhaus Barmbek): Es wird über den seltenen Fall einer **Atlas-Epistropheus-Luxation** mit Beobachtung des Krankheitsverlaufes über fast zwei Jahre berichtet.

Es handelt sich um eine sog. Dens-Aplasie (Os odontoideum), die bis zum 50. Lebensjahr unbeobachtet blieb und durch ein gelegentliches Bagatelltrauma zur fortschreitenden Wirbelverschiebung führte. An Hand von Rö.-Bildern ließ sich die zunehmende Luxationsstellung verfolgen. Gleichzeitig kam es zu schweren neurologischen Ausfallserscheinungen infolge Kompression im oberen Halsmarkbereich.

Therapeutisch sollte auf jeden Fall wegen der großen Gefahr einer Halsmarkschädigung eine operative Versteifungsoperation bzw. beim Auftreten von Kompressionserscheinungen eine Resektion des hinteren Atlasbogens durchgeführt werden. Die Versorgung mit einem Halsgips oder einer fixierenden Bandage stellt nur einen Notbehelf bis zur endgültigen operativen Versorgung dar; sie ist nur bei körperlich schwerst geschädigten Patienten oder bei einer Weigerung zur Duldung des operativen Eingriffs vertretbar.

Brachmann (I. Chirurg. Abt., Allg. Krankenhaus Barmbek): Es werden 3 Fälle mit einem großen **Urethra-Blasenstein** demonstriert, die nach einer Prostatektomie 8, 2½ und 2 Jahre später festgestellt wurden. Zur Differentialdiagnose wird ein großer gestielter Blasen-Divertikelstein gezeigt. Nach Erörterung der Ursache der Steinbildung wird darauf hingewiesen, daß jeder Prostatektomierte noch einer mehr oder weniger langen postoperativen urologischen Nachbehandlung bedarf, da bei der Klinikentlassung meistens noch eine Restzystitis besteht. Wenn die Zystitis trotz intensiver Behandlung nicht verschwindet, ist es ratsam, sich nicht mit der Diagnose chronische Zystitis zu begnügen, sondern die Ursache, die in einer Steinbildung bestehen kann, durch eine urologische Untersuchung zu klären.

Utech (HNO-Abt., Allg. Krankenhaus Rissen): **Über den heutigen Stand der hörverbessernden Mikrochirurgie des Ohres.**

Es wird über die frühere Operationstechnik der Radikaloperation berichtet und ihre vitale Indikationsstellung besprochen. — Die verschiedenen Typen der Tympanoplastik machen es heute möglich, den entzündlichen Prozeß im Mittelohr auszuschalten und gleichzeitig einen funktionellen Wiederaufbau vorzunehmen, der in ca. 75% der Fälle eine Hörverbesserung erwarten läßt und somit auch eine funktionelle Operationsindikation in den Vordergrund geschoben hat.

Es wird kurz auf die Otosklerose eingegangen. Die Fensterungsoperationstechnik als hörverbessernde Operation wird kurz dargestellt und auf ihre Möglichkeiten näher eingegangen. — Die Stapeschirurgie (Stapesmobilisierung) und in ihrer weiteren Entwicklung die plastischen Eingriffe am Steigbügel bis hin zur Grundplattenresektion am Steigbügel, haben die Möglichkeiten der hörverbessernden Mikrochirurgie sehr wesentlich bereichert. Die verschiedenen Formen der plastischen Stapeschirurgie werden im einzelnen durch eine Reihe von Farbdias erläutert und besprochen.

Zusammenfassend wird festgestellt, daß die hörverbessernde Mikrochirurgie heute einem sehr hohen Prozentsatz schwerhöriger Patienten eine wirkliche Hilfe bringen kann.

Dr. med. *H. Pünder*, Hamburg

Medizinische Gesellschaft Mainz

Sitzung am 15. Januar 1960

Walter Kley, Würzburg: **Die Chirurgie im ovalen Fenster bei Stapesfixation** (Filmvortrag).

Chirurgische Eingriffe im ovalen Fenster werden hauptsächlich notwendig bei der otosklerotischen Fixation des Steigbügels, seltener bei entzündlicher Bewegungsbehinderung oder bei bestimmten Formen der Mittelohrmißbildung, die mit einer Stapesfixation einhergehen. Die Fensterung im horizontalen Bogengang, bis vor Jahren das Verfahren der Wahl, wurde durch die Eingriffe im ovalen Fenster selbst, wegen einiger nicht zu übersehender Vorteile für den Patienten, abgelöst, allerdings nicht vollständig ersetzt.

Der Film demonstriert die Fortentwicklung der Stapeschirurgie von der indirekten Mobilisation bis zur Fensterung im ovalen Fenster mit Schalldrucktransformation. Die neueren Operationstechniken sind dabei der Lokalisation und Ausdehnung des otosklerotischen Prozesses bzw. dem Sitz der Fixation angepaßt, um das Resultat des Eingriffes möglichst dauerhaft zu gestalten.

Im einzelnen werden zunächst am Modell und anschließend am Patienten folgende Methoden gezeigt:

1. Indirekte Stapesmobilisation nach *Rosen*.
2. Direkte Stapesmobilisation nach *Rosen*.
3. Direkte Stapesmobilisation nach *Meurman* bzw. *Wullstein*.

4. Direkte Stapesmobilisation durch Ummeißelung nach *Heermann.*
5. Krurotomie nach *Fowler.*
6. Vestibulotomie nach *Rosen.*
7. Fensterung im ovalen Fenster mit Venenimplantat und Polyäthylenstapes nach *Shea.*
8. Fenestration im ovalen Fenster mit Venenimplantat und Interposition des Stapesfragmentes nach *Portmann.*
9. Polyfissur der Stapesfußplatte *(Guillon, Clerc, Wullstein)* und artifiziellem Stapes aus Tantaldraht *(Schuknecht).*
10. Stapedektomie und Bindegewebsimplantat mit artifiziellem Stapes aus Tantaldraht nach *Schuknecht.*

Zweifellos ist die Entwicklung dieser verfeinerten Operationstechnik auf kleinstem Raum mit feinsten Instrumenten unter Benutzung eines Operationsmikroskopes (Mikrochirurgie) noch nicht abgeschlossen, dennoch darf sie bereits heute als ein enormer Fortschritt der Otologie bezeichnet werden.

J. Matzker: **Die Bedeutung des Richtungshörens für die Diagnostik zerebraler Erkrankungen.**

Die biologisch bedeutungsvollste Leistung des beidohrigen Hörens stellt das Richtungshören dar. Auch das kleine Kind hat bereits ein ausgezeichnetes Richtungshören. Tierversuche ergaben, daß durch ausgedehnte Hirnrindenablationen die Fehlerbreite beim Richtungshören zwar vergrößert wird, die Fähigkeit zur Schallokalisation jedoch erhalten bleibt.

Zwar spielen die Intensitäts-, Klangfarben- und Phasendifferenz wohl eine Rolle für das Richtungshören; die Hauptbedeutung kommt jedoch der Zeitdifferenz zwischen beiden Ohren zu. Bei einer Zeitdifferenz von 0,63 msec *(Hornbostel-Wertheimer*sche Konstante) kommt ein optimaler Seiteneindruck zustande; bereits kleinste Zeitdifferenzen von weniger als einer fünfzigtausendstel Sekunde lassen einen von der Mittelebene abweichenden Richtungseindruck entstehen.

Nach eigenen Untersuchungen läßt sich dieses Richtungshören auf Grund feinster Zeitunterschiede zwischen beiden Ohren erklären als eine Wirkung der efferent verlaufenden Hemmungsbahnen im zentralen Hörorgan. Es wird vermittels dieser Hemmungsimpulse aus der Zeitdifferenz eine Laut-Leise-Differenz zwischen beiden Seiten geschaltet, aus der dann die Hirnrinde den Richtungseindruck herleitet.

Bisher haben lediglich *Sanchez-Longo* u. *Forster* das Richtungshören benutzt, um zerebrale Erkrankungen systematisch zu untersuchen. Sie fanden ein konstantes Abweichen des Mitteneindruckes nach der Gegenseite hin, wenn es sich um Kranke mit Schläfenlappentumoren handelte.

Unabhängig von diesen Autoren hat Vortragender seit über zwei Jahren das Richtungshören bei feinen Zeitdifferenzen an Hirngesunden verschiedenster Altersklassen und an Hirnkranken untersucht. Er fand, daß mit zunehmendem Lebensalter die Fehlerbreite der Schallokalisation konstant zunimmt. Dieser Befund — im Verein mit den an allen Sinnesorganen beschriebenen Altersdekrementen — deutet darauf hin, daß mit dem Richtungshören tatsächlich eine rein zerebrale Funktion untersucht wird, weiterhin, daß für dieses Dekrement mit Wahrscheinlichkeit der von *C.* und *O. Vogt* beschriebene Ganglienzelluntergang in bestimmten Hirnkernen bei zunehmendem Lebensalter verantwortlich zu machen ist.

Nach Beschreibung der verwendeten Versuchsanlage (elektrische Verzögerungskette von 36 Gliedern mit Drehschaltung) werden die Ergebnisse der Untersuchung des Richtungshörens bei einer Gruppe von Hirnkranken demonstriert. Demnach zeigten Hirnkranke, bei denen der Herd in einer der Hemisphären saß, stets eine Verschiebung des Mitteneindruckes nach der Gegenseite hin; beim Herdsitz im Hirnstamm verschob sich der Mitteneindruck nach der gleichen Seite, bei in der Medianebene gelegenen Herden fand keine Verschiebung statt. Alle Hirntumorkranken zeigten darüber hinaus eine erheblich größere Fehlerbreite, d. h., die normalerweise enge Zone des Mitteneindruckes war auf das Mehrfache verbreitert.

Diese Befunde einer zunächst noch in den Anfängen befindlichen Untersuchungsmethodik lassen erwarten, daß es in Zukunft dem Audiologen möglich sein wird, sich aktiver als bisher an der Diagnostik zerebraler Erkrankungen zu beteiligen. *(Selbstberichte)*

KLEINE MITTEILUNGEN

Neues von der Studien- und Krankenhausreform in Frankreich

Im Rahmen einer wirklichen Umwälzung der berufspolitischen Situation (nicht nur Krankenversicherungsreform, welche übrigens den französischen Ärzten weitere erhebliche Vorteile bringen wird und daher allgemein begrüßt wird) werden tiefgreifende Änderungen das ärztliche Unterrichtswesen und das Krankenhauswesen betreffen. Die Fusion zwischen der Ärzteschaft der öffentlichen Krankenanstalten in den Universitätsstädten und den medizinischen Fakultäten steht unmittelbar bevor; in Zukunft werden alle ärztlichen Stellen in den Krankenhäusern der Universitätsstädte aus dem gleichen Personenkreis und im gleichen Verfahren besetzt wie bisher die Universitätskliniken. — Es werden außerdem Maßnahmen vorbereitet, welche die Benachteiligung der Provinz-Fakultäten und das Übergewicht der Pariser Hochschule beseitigen sollen (dies wird letzten Endes dazu führen, daß in Zukunft die medizinischen Hochschullehrer und Chefärzte „wandern" werden und nicht, wie bisher, ausschließlich im Bereich ihrer ursprünglichen Universitätsstadt ihre Laufbahn durchschreiten). — Das in Frankreich so beliebte Wettbewerbsystem („les concours") wird auch künftig die Grundlage für die personelle Auswahl bleiben. Es soll aber wesentlich aufgelockert werden, und als Neuheit wird ein für das ganze Land gemeinsamer „Concours National" zur Rekrutierung von leitenden Ärzten eingeführt; dazu können alle Ärzte zugelassen werden, welche sich bereits während der Studienzeit durch Wettbewerbe besonders qualifiziert haben und anschließend eine 4jährige Assistentenzeit in Universitätsstädten absolvierten. Sie können dann (wenn sie nicht in die Praxis gehen wollen) am „Concours National" teilnehmen, in dessen erster Stufe eine schriftliche Ausleseprüfung stattfindet, die nicht wiederholt werden kann und damit definitiv ist. Wer angenommen wird, hat einen gesicherten Anspruch auf eine Chefarztstellung an öffentlichen Krankenanstalten. Er kann aber auch noch spätere Zusatzprüfungen ablegen, die ihm die Universitätslaufbahn im engeren Sinne eröffnen. — Durch das neue System soll jede Rivalität zwischen den Chefärzten der Universitätskliniken und denen der sonstigen öffentlichen Krankenanstalten aufgehoben werden, die unterschiedslos Unterrichtsaufgaben am Krankenbett erfüllen werden. Bemerkenswert ist dabei, daß die Auswahl der „klinischen Elite" auch künftig schon während der Studienzeit beginnt und im wesentlichen nach 4 Berufsjahren entschieden ist. Der erste „Concours National" soll bereits 1962 stattfinden, wie der Initiator des Reformprojekts, der bekannte Pariser Pädiater Prof. *Robert Debré* (übrigens Vater des jetzigen französischen Ministerpräsidenten) kürzlich bekanntgab. — Die finanziellen Aufwendungen werden allerdings ganz beträchtlich sein; insbesondere werden große Personalausgaben neu anfallen, nachdem bisher (infolge des Halbtagssystems) die französischen Krankenhausärzte ihren Lebensunterhalt fast ausschließlich aus der Privatpraxis bestritten und künftig, mit Einführung der ganztägigen Arbeitsweise, unter weitestgehendem Verzicht auf eigene Praxis vom Staat voll besoldet werden müssen. Die vorgesehenen Gehälter der Ärzte liegen außergewöhnlich hoch und würden bei weitem die Einkünfte der hohen Staatsbeamten überschreiten. Das letzte Wort ist daher wahrscheinlich noch nicht gesprochen; aber es wird von niemandem bezweifelt, daß die neue Regelung für die Ärzte materiell sehr befriedigend sein wird und ein Maximum an persönlicher Freiheit garantieren soll. *T.*

Tagesgeschichtliche Notizen

— Virusaktives Antibiotikum? Das aus einer in Thailand gewonnenen Bodenprobe isolierte Antibiotikum Tylosin durchläuft zur Zeit in dem größten pharmazeutischen Unternehmen der USA *(Eli Lilly)* das Stadium des Tierversuches. Nach Angaben der Firma hat es sich dabei gegen verschiedene Erreger „chronischer Erkältungskrankheiten" als wirksam erwiesen. Auch wurde Wirksamkeit von Tylosin gegen zwei Arten von großen Viren, gegen zwei Spirochätenarten und gegen Coccidia festgestellt.

— Versicherung gegen Krebs: Die *New York's Standard Security Life Insurance* bietet in vereinfachtem Verfahren Versicherungsschutz für Arzt-, Krankenhaus- und Pflegekosten bei Krebs und krebsartigen Erkrankungen (wie Leukämie und Morbus *Hodgkin*). Die Versicherungssumme erreicht den Betrag von $ 10.000 insgesamt (oder $ 3.000 pro Jahr). Hauptzweck dieser Sonderversicherung ist es, die Frühdiagnose maligner Erkrankungen zu fördern. In Amerika, wo Krankenversicherung zum Teil noch Sache der persönlichen Initiative ist, dürften sich manche Patienten aus Furcht vor den hohen Kosten, die ihre Krankheit verursachen könnte, davon abhalten lassen, rechtzeitig zum Arzt zu gehen.

— Ein internationales Forschungszentrum wurde von der *Cyanamid International* (*Lederle*, Pearl River) in Genf-Cologny begründet und steht vor der Vollendung. Die neuen Laboratorien, die den Namen *Cyanamid European Research Institute* tragen, sollen sich zunächst mit Grundlagenforschungen auf den Gebieten der Chemie und Biologie befassen. — Bezüglich der erzielten Forschungsergebnisse ist eine „liberale Publikationspolitik" vorgesehen, d. h., die Forschungsresultate werden der Allgemeinheit zugänglich gemacht. Es ist geplant, daß an dem neuen Institut deutsche, englische, französische, schweizerische und andere europäische Wissenschaftler arbeiten werden; vorläufig ist ein Forschungsstab von 60 bis 70 Mitarbeitern vorgesehen.

— Die Medizinische Akademie in Turin eröffnet zum dritten Male den Wettbewerb um den unteilbaren Saint-Vincent-Preis von 10 000 000 Lire für Veröffentlichungen in der internationalen medizinischen Fachpresse von besonderem Werte für den Fortschritt der Medizin nach 1955. Die Akademie wird in Betracht kommende Autoren vor dem 31. Oktober 1960 auffordern, je 5 Abzüge einer oder mehrerer Arbeiten aus dem gleichen Forschungsgebiet mit einer italienisch oder französisch abgefaßten Zusammenfassung vor dem 31. Dezember 1960 einzusenden. Die Preisverteilung findet im Juni 1961 in Turin gelegentlich des IV. internationalen Medizinkongresses statt.

Geburtstag: 80.: Der em. Ordinarius für Pathologie an der Freien Universität Berlin, Prof. Dr. med. Walter Koch, jetzt wohnhaft in Gretesch, Post Lüstringen, Krs. Osnabrück, am 3. Mai 1960.

— Prof. Dr. med. Viktor Schilling, em. Prof. mit Lehrstuhl für Innere Medizin in Rostock, wurde zum Ehrenpräsidenten der Deutschen Hämatologischen Gesellschaft ernannt.

— Das Kuratorium der Deutschen Therapiewoche hat am 8. April 1960 Prof. Dr. med. Dr. med. vet. h. c. H. A. Gottron, Direktor der Univ.-Hautklinik in Tübingen, zum Präsidenten der Deutschen Therapiewoche gewählt.

Hochschulnachrichten: Berlin (F. U.): Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Götze, Oberarzt an der Neurochirurgisch-neurologischen Klinik im Städt. Krankenhaus Westend (Leiter des Hirnstromlabors), wurde zum apl. Prof. für das Fach „Klinische Elektroenzephalographie" ernannt. — Priv.-Doz. Dr. med. Dietrich Pellnitz, Chefarzt der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses, wurde zum apl. Prof. für Hals-, Nasen, Ohren-Heilkunde ernannt. — Dr. med. Günter Friedebold, Oberarzt an der Orthopädischen Klinik und Poliklinik, erhielt die venia legendi für Orthopädie.

Erlangen: Der wissensch. Assistent Dr. med. Josef Schmidt wird zum Priv.-Doz. der Inneren Medizin ernannt. Gleichzeitig wird Dr. Schmidt in das Beamtenverhältnis auf Widerruf berufen. — Der pl. ao. Prof. für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde Dr. med. Dr. med. dent. Heinrich Paschke ist mit der kommissarischen Vertretung der ordentlichen Professur für Zahnmedizin und mit der kommissarischen Leitung der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Univ. Erlangen beauftragt worden.

Kiel: Der apl. Prof. der Anatomie und Oberassistent des Anatomischen Institutes der Universität Freiburg i. Br., Dr. Alkmar von Kügelgen, hat den an ihn ergangenen Ruf auf das durch Wegberufung des Prof. Dr. Dr. E. Horstmann nach Hamburg freigewordene planmäßige Extraordinariat seines Faches angenommen. — Der seitherige apl. Prof. und Oberarzt der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- u. Ohrenkranke in Tübingen, Dr. Ernst Müller, hat den an ihn ergangenen Ruf auf den durch Emeritierung des Prof. Nikolaus Anton Vogel freigewordenen o. Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde angenommen. Prof. Müller ist mit Beginn des Sommersemesters 1960 zum Direktor der neu erbauten Kieler HNO-Klinik bestellt worden.

Mainz: Die Priv.-Doz. für Kinderheilkunde, Dr. med. Friedrich-Karl Friederiszick und Dr. med. Fritz Graser, sind zu apl. Proff. ernannt worden. — Dr. med. Ernst Gersmeyer habilitierte sich für Innere Medizin. — Der Chefarzt der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abt. des Kreiskrankenhauses Alzey, Dr. med. Wilhelm Thiele, hat seit Beginn des Wintersemesters 1959/60 einen Lehrauftrag für einen geburtshilflich-gynäkologischen Untersuchungskursus inne.

München: Stiftungen: Der Universität wurden in großzügiger Weise von privater Seite Stiftungen überwiesen: von Frau Frieda Heilmann, München, der Betrag von DM 4500 für Beschaffung einer Eisernen Lunge, die der Univ.-Kinderklinik zugeteilt wurde, von Frau Rosa Brückner, Seeshaupt, der Betrag von DM 1000. Diese Spende wurde für Tuberkuloseforschung verwendet. — Dem Ordinarius für Physiologie und Direktor des Physiologischen Instituts, Prof. Dr. Richard Wagner, ist von der Karl-Franzens-Universität in Graz der Dr. med. h. c. verliehen worden. — Dr. med. dent. Dr. med. Werner Ketterl (wiss. Assistent an der konservier. Abt. der Univ.-Zahnklinik) ist zum Priv.-Doz. für Zahnheilkunde ernannt worden.

Münster: Prof. Dr. phil. Dr. jur. utr. h. c. August Brüning wurde von der Deutschen Gesellschaft für Gerichtliche und soziale Medizin in Frankfurt a. M. zum Ehrenmitglied ernannt.

Todesfall: Prof. Dr. med. Hubert Jantz, apl. Prof. für Neurologie und Psychiatrie, Oberarzt an der Nervenklinik der Stadt und Univ. Frankfurt a. M., starb am 14. April 1960 im 51. Lebensjahr.

Berichtigung: In Nr. 15, S. 752, rechte Spalte, haben sich in das Referat über *H. Hohlbruggers* Narkosezwischenfall einige sinnstörende Druckfehler eingeschlichen: Das Kind erhielt **vor** der Operation **30 ccm** Äther. Die Operation dauerte 10 Minuten und Ansprechbarkeit wurde **anderthalb** Stunden nach der Insulingabe erzielt.

Korrespondenz: „Medizinische Gesellschaft Isis" in München. Vor rund 100 Jahren vereinte sich unter diesem Namen ein Kreis junger Mediziner, assistierender und praktizierender Ärzte zu periodischen Zusammenkünften. Da wurden Erlebnisse aus der Praxis besprochen, kleine schlichte Vorträge gehalten und ungezwungen diskutiert. Zu Zeiten erschienen auch gedruckte Berichte über das Treiben der Gesellschaft. Nach dem ersten Weltkrieg scheint die „Isis" verödet zu sein. Aus historischen Gründen erscheint es wünschenswert, Berichte der Med. Gesellschaft Isis, etwaige Mitglieder-Verzeichnisse und sonstige Nachrichten über ihr weiteres Schicksal zu sammeln. Auf Anregung eines bekannten Medizinhistorikers bittet die Schriftleitung der Münch. Med. Wschr., ihr solche Unterlagen zur Verfügung zu stellen. Auch eine Bekanntgabe der Adresse noch lebender Mitglieder der Gesellschaft könnte der Absicht nützen, dem Schicksal der „Isis" historisch näher zu treten.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.